

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN  
(HIDROLOGÍA MÉDICA)**



**TESIS DOCTORAL**

**PREVALENCIA Y FACTORES PREDICTIVOS DE  
ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO  
EN JÓVENES DE 13-14 AÑOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Francisco Javier López-Silvarrey Varela**

**Director:**

**Julio César Legido Arce**

**Madrid, 2010**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**PREVALENCIA Y FACTORES PREDICTIVOS DE**  
**ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO**  
**EN JÓVENES DE 13-14 AÑOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

Francisco Javier López-Silvarrey Varela

Bajo la dirección del Doctor

Julio Cesar Legido Arce

**Madrid, Abril de 2010**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**Prevalencia y factores predictivos**  
**de Asma Inducido por Ejercicio**  
**en Jóvenes de 13-14 años.**

**Tesis Doctoral**

**Madrid, Abril de 2010**

***Francisco Javier López-Silvarrey Varela***



DON JULIO CESAR LEGIDO ARCE; CATEDRÁTICO DE FISIOLÓGÍA DEL DEPORTE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Certifica: Que el trabajo titulado **“Prevalencia y factores predictivos de asma inducido por ejercicio en jóvenes de 13-14 años “**, ha sido realizado, bajo mi dirección, por el

Licenciado en Medicina y Cirugía D. Francisco Javier López-Silvarrey Varela, y reúne a mi juicio, las condiciones de originalidad y contenido científico suficiente para optar al grado de Doctor.

Para que conste a efectos oportunos, firmo el presente documento en Madrid a 30 de Abril de dos mil diez



*A mi compañera,*

*A mis padres, hermanos y familia más cercana*

*A mis maestros, A mi director de tesis*

*A mis compañeros de trabajo y amigos más leales,*

.....

*Por todo el apoyo que me han dado, por sus  
enseñanzas, y en compensación por el tiempo que no les  
he dedicado.*





***No debemos esforzarnos en buscar el placer,  
podemos encontrar el placer en el esfuerzo.***

***André Guidé***



## **PREFACIO:**

Esta tesis doctoral, es el resultado final de un largo camino profesional, son ya muchos años, desarrollado fundamentalmente por la senda de la formación y el estudio, de la asistencia y la práctica, de la docencia y con algún modesto intento de investigación.

Todo comenzó hace unos 25 años, cuando mi práctica y pasión por el deporte se conjugó con la necesidad, interés y deseo de especializarme en medicina deportiva.

Fue entonces cuando buscando la estela del Profesor Julio Cesar Legido Arce, me trasladé de La Coruña a Madrid, para iniciar mis estudios de doctorado y más tarde la especialización.

Finalizada la segunda, comienza mi dedicación a la docencia, fundamentalmente, en la Escuela de Medicina de la Educación Física y el Deporte.

Tras unos años de formación y trabajo en fisiología del ejercicio, y teniendo en cuenta mi trabajo asistencial en Atención Primaria, comienzo una nueva singladura en lo que hoy llamamos clínica médica del deporte.

Es ahí donde surge mi interés, entre otros temas, por el asma inducido por el ejercicio (AIE), una enfermedad cada vez más prevalente, infradiagnosticada y que puede dificultar notablemente la práctica de ejercicio y deporte.

Este problema, de especial incidencia en los más jóvenes, supone un riesgo que aborrezco, y es que los niños y jóvenes se alejen de la práctica de ejercicio y/o deporte, como parte de un estilo de vida saludable.

En este marco vital y profesional, surge la idea de estudiar la prevalencia real y los factores predictivos de asma inducido por ejercicio en jóvenes, y dentro de ella afinar todo lo posible en aquello que facilite el diagnóstico del problema.

Tras un estudio piloto realizado en las escuelas deportivas del club de fútbol Atlético de Madrid, planteamos este trabajo, desarrollado en un colectivo de 150 estudiantes de un colegio de nuestra capital, que hoy presento como aspirante al título de doctor.



## **AGRADECIMIENTOS:**

- A mi compañera Alicia, porque, a su manera, me apoya en esta tesis y en la mayor parte de los proyectos de mi vida.
- A mis padres, porque su esfuerzo y espíritu de mejora han conseguido que mis hermanos y yo avanzásemos para llegar a ser individuos de provecho, en lo personal, humano y profesional. A ellos le debemos todo.
- A mis hermanos, que han sido y son referentes en muchos aspectos de mi vida.
- Al profesor Julio César Legido, mi “Maestro” y Director de Escuela y Tesis, porque me ha inculcado su saber científico, pero sobre todo humano. A él le debo eterna gratitud y lealtad.
- A mis compañeros y amigos más leales, porque tienen una de las virtudes que más admiro y deseo alcanzar: “lealtad”.
- A Juan Carlos Segovia, porque su fuerza y empuje me han permitido, en muchas ocasiones, abrir rutas y seguir hacia delante en este largo recorrido profesional y personal que completamos juntos.
- A Juan José Ramos, porque, igualmente, recorre conmigo con gran complicidad, interesantes sendas profesionales, de la forma y manera que nos gusta a ambos.

- A Javier Calderón, quién por encargo del profesor Legido fue mi primer maestro y también compañero en la disciplina de fisiología del ejercicio. Por su gran concocimiento mostrado siempre con humildad. Le debo igualmente eterna gratitud y lealtad.
- A Paco Miguel, Felipe Belinchón, Juan José Montoya, Manuel Guillén, Vicente Martínez, porque, de una u otra manera me motivaron para acometer y finalizar esta tesis.
- A Toñi Utande y Jorge Medialdea, porque me han brindado su apoyo y esfuerzo en el trabajo de campo, sin preguntar ni pedir nada a cambio.
- A María, Gemma, Paloma, Gracia, Conchi, Lis, porque en estos últimos 18 meses, han sufrido y respetado mi autismo intencionado, para dedicarme a esta tesis.
- A la Universidad Complutense, representada en la persona de Ricardo García Mata y en los Servicios de Apoyo a la Investigación, por la ayuda prestada en el proceso estadístico de esta tesis.
- A los Responsables del Colegio Sagrado Corazón de los Padres Capuchinos de Madrid-Usera, porque facilitaron en todo momento el trabajo de campo de este proyecto.
- A todos, incluidos los que poniendome dificultades en el camino, contribuyeron a mi desarrollo personal, profesional y sobre todo humano.

## **ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS:**

AIE: Asma inducida por ejercicio.

AMP<sub>c</sub>: Adenosin monofosfato cíclico.

ATP: Atmospheric Temperatura Pressure.

ATS: American Thoracic Society.

AUT: Autorización para el uso terapéutico.

BIE: Broncoespasmo inducido por ejercicio.

BTPS: Body Temperatura and Pressure and Saturated with water vapour.

CNO: Concentración de óxido nítrico.

COI: Comité olímpico internacional.

DIE: Daño inducido por ejercicio.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERS: European Respiratory Society.

ESO: Enseñanza secundaria obligatoria.

FC: Frecuencia cardíaca.

FC<sub>máx</sub>: Frecuencia cardíaca máxima.

FEF<sub>25%</sub>: Flujo espiratorio forzado al 25% de la FVC.

FEF<sub>25-75%</sub>: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% FVC.

FEF<sub>50%</sub>: Flujo espiratorio forzado al 50% de la FVC.

FEF<sub>75%</sub>: Flujo espiratorio forzado al 75% de la FVC.

FEF<sub>75-85%</sub>: Flujo espiratorio forzado entre el 75 y 85% de la FVC.



F<sub>E</sub>NO: Fracción espirada de óxido nítrico.

FEV<sub>1.0</sub>: Volumen espirado forzado en el primer segundo.

FVC: Capacidad vital forzada.

HHCC: Historia clínica.

HR: Humedad relativa.

HRB: Hiperreactividad bronquial.

HVE: Hiperventilación voluntaria eucápnica.

H<sub>2</sub>O: Agua.

IMC: Índice de masa corporal (Quetelet).

IOC: International Olympic Committee.

IRA: Infección respiratoria aguda.

ISAAC: International Study of Allergy and Asthma in Children.

ISAK: International Society for the Advancement of Kineanthropometry.

L: Litro.

LNH: Lipocalina Neutrófila Humana.

LTC<sub>4</sub>: Leucotrieno C<sub>4</sub> sintetasa.

LTD<sub>4</sub>: Leucotrieno D<sub>4</sub> sintetasa.

mbar: milibares.

MVV: Máxima ventilación voluntaria.

NO: Óxido nítrico.

NOS: Sintetasa del óxido nítrico.

cNOS: Isoforma constitutiva de la NOS.

eNOS: Isoforma endotelial de la NOS.

iNOS: Isoforma inducible de la NOS.

nNOS: Isoforma neural de la NOS.

OR: Odds Ratio.

OR<sub>ajustada</sub> : Odds Ratio ajustada.

PC<sub>20-histamina</sub>: [histamina] inhalada que genera caídas del FEV<sub>1,0</sub> >20%.

PD<sub>20-histamina</sub>: Dosis de metacolina inhalada que genera caídas del FEV<sub>1,0</sub> >20%.

PC<sub>20-metacolina</sub>: [metacolina] inhalada que genera caídas del FEV<sub>1,0</sub> >20%.

PD<sub>20-metacolina</sub>: Dosis de metacolina inhalada que genera caídas del FEV<sub>1,0</sub> >20%.

PEF: Pico espiratorio de flujo.

PGD<sub>2</sub>: Prostaglandina D<sub>2</sub>.

PGE<sub>2</sub>: Prostaglandina E<sub>2</sub>.

PGF<sub>2</sub>: Prostaglandina F<sub>2</sub>.

POEE: Peroxidasa Eosinofílica Esputo.

ppb: Partes por billón.

ppm: Partes por millón.

SO<sub>2</sub>: Dióxido de azufre.

T°C: Temperatura en grados centígrados.

TSP: Total Suspended Particles.

μmol: micromoles.

VCO<sub>2</sub>: Producción de CO<sub>2</sub>.

Ve: Ventilación.

VNO: Gasto de óxido nítrico.

VO/FC: Pulso de oxígeno.

VO<sub>2</sub>: Consumo de oxígeno.

VO<sub>2max</sub>: Consumo de oxígeno máximo.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

Vt: Volumen tidal.

## **RESUMEN:**

**INTRODUCCIÓN:** El Asma inducido por ejercicio es un problema creciente y frecuentemente subestimado e infradiagnosticado. El bajo diagnóstico se debe a su forma de presentación, muchas veces intermitente e insidiosa, a la escasa conciencia de los profesionales sanitarios, y en cualquier caso a la complejidad de las pruebas disponibles para conseguir datos objetivos que permitan un diagnóstico de certeza.

**HIPOTESIS Y OBJETIVOS:** Con estos antecedentes y con la intención de buscar métodos de detección y cribado alternativos, nos planteamos este trabajo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** En el estudio participaron una muestra de 189 jóvenes de 13-14 años, 54,11% varones y 45,89 mujeres, de una población escolarizada en un distrito urbano de la ciudad de Madrid. Un total de 146 sujetos completaron el todo el estudio. Inicialmente, contestaron a un cuestionario sobre la presencia de factores de riesgo ambiental y clínico, tanto de alergia, asma y asma inducido por ejercicio, mostrados a lo largo de su vida o recientemente, en los últimos 12 meses. En segundo lugar, se les determinó la fracción espirado de óxido nítrico ( $F_{ENO}$ ), mediante un analizador de quimioluminiscencia Eco Medics CLD 88, y además se obtuvieron los principales parámetros espirométricos, a través de un espirómetro Datspir 120. Posteriormente, realizaron un test de carrera libre, de acuerdo a las guías vigentes, y en los 15 primeros minutos de la recuperación se monitorizaron la  $F_{ENO}$  y los principales parámetros espirométricos.

## **RESULTADOS:**

Con los datos obtenidos y aplicando los criterios más actuales de la literatura, el conjunto de la muestra fue clasificado en grupos, resultando: 29,45% de HRB aislados, 18,06% de Alérgicos activos, 26,03% de Alérgicos totales, 7,53% de Asmáticos activos, 14,38% de Asmáticos totales y un 6,16% de AIE/BIE.

Los resultados de práctica deportiva mostraron que, un 34,51% de los sujetos no superaban las 3 horas de práctica deportiva a la semana, desempeñando esta actividad con los siguientes factores de riesgo ambiental: contaminación (29,29%), polen (8,51%), bajas temperaturas (11,27%) y escasa humedad relativa (16,20%).

Los sujetos mostraron los siguientes factores de riesgo clínico: antecedentes de asma (12,06%), alergia (24,29%), atopia (2,82%), consumo de fármacos antialérgicos (25,17%), broncodilatadores (24,48%) y corticoides (5,59%). Igualmente mostraron síntomas respiratorios/alérgicos en la siguiente proporción: pitos en cualquier momento (22,38%), pitos en los últimos 12 meses en reposo (9,79%), pitos tras ejercicio (9,79%). También mostraron síntomas de alergia nasal (25,70%) y síntomas de alergia ocular (18,75%) de todos los casos analizados.

El valor predictivo de los factores de riesgo fue diverso para cada uno de ellos y para los diferentes grupos de la muestra. Así encontramos escasa predictibilidad de la HRB. Sin embargo, tanto en la *Alergia activa* y en la *total*, la presencia de “síntomas alérgicos oculares” mostró el mejor perfil predictor con VPP y VPN del 96,30 y del 100%, y del 96,30 y del 89,74% para la alergia activa y total respectivamente. El *Asma activa* fue predicha por la presencia de “pitos en los últimos 12 meses” con una sensibilidad del 90,91% y una especificidad del 96,97%, y con un VPP del 71,43% y un VPN del 99,22%. En el *Asma total*, la presencia de “pitos en los últimos 12 meses”, fueron igualmente predictivos mostrando una sensibilidad del 61,90% y una especificidad del 99,18%, con un VPP del 92,86% y un VPN del 93,80%. En el *AIE* los “pitos en los últimos 12 meses” mostraron el mejor perfil de predicción, con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 96,27%, un VPP del 64,29% y un VPN del 100%.

La determinación de la  $F_{ENO}$  basal mostró unos valores medios, en el conjunto de la muestra de 26,9 ppb, de los cuales un 36,99% tuvieron valores  $\geq 20$  ppb y un 42,47% no alcanzaron las 12 ppb. Los valores de  $F_{ENO}$  basal mostraron los siguientes resultados en los distintos grupos de la muestra: HRB 25,22 ppb; Alergia activa 56,31 ppb; Alergia total 48,88 ppb; Asma activa 81,08 ppb; Asma total 53,97 ppb; AIE 86,66 ppb.

El valor predictivo de la  $F_{ENO}$  basal, expresada de forma continua, mostró una relación ( $r = 0,23494$ ) significativa ( $p = 0,00043$ ) con los cambios del  $FEV_{1.0}$  post-esfuerzo y fue de gran utilidad para predecir grupos de la muestra, pues aunque no mostró relación con la HRB, su relación fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con el resto de los grupos: Alergia activa, Alergia total, Asma activa, Asma total y AIE.

El valor predictivo de la  $F_{E}NO$  basal, expresada de forma categorizada, mediante cortes en 12 ppb y 20 ppb, mostró un alto VPN en casi todos los grupos de la muestra, con la excepción del grupo de HRB donde los resultados no fueron significativos. En el grupo de Alergia total se acercó al 90%; en los de Alergia activa y Asma total superó el 92%, y en los de Asma activa y AIE sobrepasó el 98%.

La espirometría basal mostró valores medios dentro del rango de normalidad, superando en todos los casos el 80% de la referencia.

El valor predictivo de la espirometría basal no fue de utilidad en la predicción de ningún grupo de la muestra, con la excepción de los valores de PEF que se relacionaron con el grupo de HRB de forma estadísticamente significativa ( $p = 0,0122$ ). Sin embargo, el  $FEV_{1,0}$  basal, se correlacionó significativamente con el valor de la  $F_{E}NO$  basal ( $p = 0,0289$ ).

Los valores de la espirometría post-esfuerzo mostraron un valor medio del descenso máximo del  $FEV_{1,0}$  del 11,7%, apareciendo descensos  $\geq 10\%$  en el 47,95% de los jóvenes estudiados. Los cambios del  $FEV_{1,0}$  fueron significativamente diferentes en cada grupo creado, con caídas máximas del: 20,03% en HRB; 14,00% en Alergia activa; 14,35% en Alergia total; 21,69% en Asma activa; 16,90% en Asma total y 23,13% en AIE.

La  $F_{E}NO$  post-esfuerzo mostró diferencias en caídas medias de cada uno de los grupos evaluados: HRB (26,80%); Alergia activa (29,67%); Alergia total (31,86%); Asma activa (32,01%); Asma total (31,15%) y en AIE (30,69%); mostrando una tendencia de recuperación progresiva en los minutos 5, 10 y 15 del post-esfuerzo. El comportamiento de la  $F_{E}NO$  post-esfuerzo, sin embargo, no fue de utilidad estadística para predecir, ni los cambios de  $FEV_{1,0}$  post-esfuerzo ( $p = 0,1508$ ) ni los diferentes grupos de la muestra, pues no encontramos relaciones estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES: La  $F_{E}NO$ , tanto de forma continua como categorizada se ha mostrado de utilidad en la detección y cribado de sujetos con AIE, destacando su VPN, lo que puede ser útil para evitar pruebas más complejas y costosas. La  $F_{E}NO$  post-esfuerzo, sufrió caídas significativas en los primeros minutos de la recuperación, pero en ningún caso fueron predictivas de AIE.



## **ÍNDICE GENERAL:**

<b><u>I. INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>29</b>
<b><u>II. ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO</u></b>	<b>33</b>
<b>A. ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b>	35
<b>B. BASES CONCEPTUALES</b>	49
<b>C. PREVALENCIA</b>	65
C.1. Deportistas	66
C.2. Equipos olímpicos	84
C.3. Deportes de invierno	91
C.4. Natación	107
C.5. Población infantil	114
C.6. Conclusiones	133
<b>D. FISIOPATOLOGÍA</b>	137
<b>E. DIAGNÓSTICO:</b>	147
E.1. Historia clínica. Cuestionario. Entrevista clínica	148
E.2. Exploración física	173
E.3. Test de provocación	174



<b>III. <u>DETERMINACIÓN DE LA F<sub>E</sub>NO</u></b>	<b>201</b>
<b>A. ÓXIDO NÍTRICO</b>	<b>205</b>
A.1. Síntesis	205
A.2. Utilidad Clínica	207
A.3. Correlación con marcadores de inflamación	209
A.4. Correlación con parámetros de función pulmonar	210
A.5. Correlación con alergia/atopia	211
A.6. Correlación con asma	214
A.7. Correlación con HRB/AIE/BIE	217
<b>B. PROCEDIMIENTO DETERMINACIÓN DE LA F<sub>E</sub>NO</b>	<b>221</b>
B.1. Bases fisiológicas	222
B.2. Factores fisiológicos determinantes	223
B.3. Factores antropométricos determinantes	226
B.4. Otros factores modificadores	230
B.5. Técnica de determinación de la F <sub>E</sub> NO “On line”	239
<b>C. VALORES DE NORMALIDAD</b>	<b>249</b>
C.1. Reproducibilidad	249
C.2. Valores de referencia niños sanos	250
C.3. Valores de referencia adultos sanos	255
C.4. Valores de referencia en asmáticos	260
<b>D. F<sub>E</sub>NO Y BIE/AIE</b>	<b>273</b>

<b>IV. <u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:</u></b>	<b>289</b>
A. OBJETIVO PRINCIPAL	292
B. OBJETIVOS SECUNDARIOS	292
<b>V. <u>MATERIAL Y MÉTODOS:</u></b>	<b>293</b>
A. DESARROLLO DEL ESTUDIO	295
A.1. Estudio piloto	296
A.2. Estudio definitivo	299
B. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	304
B.1. Selección de la muestra	304
B.2. Datos antropométricos	305
C. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	309
C.1. Carta presentación/autorización	309
C.2. Cuestionario general	309
C.3. Estadiómetro	310
C.4. Báscula o balanza	310
C.5. Analizador de óxido nítrico	310
C.6. Espirómetro	312
C.7. Pulsómetro	314
C.8. Equipos informáticos	315
D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	315

<b>VI. <u>RESULTADOS:</u></b>	<b>317</b>
<b>1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA</b>	<b>319</b>
A. CUESTIONARIO PREVIO	319
B. F <sub>E</sub> NO BASAL	333
C. ESPIROMETRÍA BASAL	337
D. TEST DE CARRERA LIBRE	339
E. ESPIROMETRÍA POST-ESFUERZO	343
F. F <sub>E</sub> NO POST-ESFUERZO	349
<b>2. RESULTADOS DESCRIPTIVOS EN     LOS GRUPOS DE LA MUESTRA</b>	<b>353</b>
A. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA	353
B. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA	354
C. F <sub>E</sub> NO BASAL EN LOS GRUPOS	357
D. ESPIROMETRÍA BASAL EN LOS GRUPOS	361
E. ESPIROMETRÍA POST-ESFUERZO EN LOS GRUPOS	367
<b>3. RESULTADOS COMPARATIVOS</b>	<b>377</b>
A. CUESTIONARIO CLÍNICO FACTOR PREDICTIVO	378
B. ESPIROMETRÍA BASAL FACTOR PREDICTIVO	414
C. F <sub>E</sub> NO BASAL FACTOR PREDICTIVO	419
D. F <sub>E</sub> NO POST-ESFUERZO FACTOR PREDICTIVO	438

<b>VII. <u>DISCUSIÓN:</u></b>	<b>443</b>
<b>1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS MUESTRA TOTAL</b>	<b>445</b>
A. RESULTADOS CUESTIONARIO	445
B. RESULTADOS F <sub>E</sub> NO BASAL	450
C. RESULTADOS ESPIROMETRÍA BASAL	456
D. TEST DE CARRERA LIBRE	457
E. ESPIROMETRÍA POST-ESFUERZO	459
F. F <sub>E</sub> NO POST-ESFUERZO	462
<b>2. DISCUSIÓN RESULTADOS DESCRIPTIVOS     EN GRUPOS DE LA MUESTRA</b>	<b>465</b>
A. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS	465
B. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS	466
C. FENO BASAL EN LOS GRUPOS	473
D. ESPIROMETRÍA BASAL EN LOS GRUPOS	476
E. ESPIROMETRÍA POST-ESFUERZO EN LOS GRUPOS	478
F. F <sub>E</sub> NO POST-ESFUERZO EN LOS GRUPOS	480
<b>3. DISCUSIÓN RESULTADOS COMPARATIVOS</b>	<b>483</b>
A. CUESTIONARIO CLÍNICO FACTOR PREDICTIVO	483
B. ESPIROMETRÍA BASAL FACTOR PREDICTIVO	489
C. F <sub>E</sub> NO BASAL FACTOR PREDICTIVO	491
D. F <sub>E</sub> NO POST-ESFUERZO FACTOR PREDICTIVO	497

<b>VIII. <u>CONCLUSIONES</u></b>	<b>499</b>
<b>IX. <u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b>503</b>
<b>X. <u>ANEXOS</u></b>	<b>541</b>

# **I. INTRODUCCIÓN:**



## **INTRODUCCIÓN:**

El asma inducido por ejercicio es una enfermedad respiratoria en la cual, las vías respiratorias de los sujetos que la padecen, reaccionan exageradamente ante determinadas formas y tipos de ejercicio.

Al igual que el asma genérica, los procesos inflamatorios adquieren en esta enfermedad una especial relevancia. Así, diferentes estímulos, en este caso el ejercicio, son capaces de provocar una serie de acontecimientos fisio-patológicos que desencadenan la liberación de mediadores inflamatorios, provocan inflamación y finalmente obstrucción en las vías respiratorias.

La prevalencia del asma genérico y del asma inducido por ejercicio es creciente por diferentes motivos que se exponen más adelante. Los datos de la literatura son amplios y muy variables por razones metodológicas. Por todo ello nos planteamos valorar la prevalencia de este problema en un grupo jóvenes de 13-14 años, en uno de los distritos de nuestra capital.

El diagnóstico de ambas puede ser dificultoso, y ante cualquier sospecha clínica, debemos perseguirlo y objetivarlo. Para alcanzarlo, existen múltiples etapas, muchas de ellas basadas en pruebas complejas y caras, tanto desde el punto de vista de los recursos materiales como humanos.

Por ello nos planteamos evaluar la eficacia de algún método de cribado que permita simplificar el procedimiento de detección, cribado y diagnóstico del asma inducido por ejercicio.

Evaluamos mediante cuestionario, espirometría basal, determinación de la fracción espirada de óxido nítrico y test de provocación con ejercicio carrera libre, a un grupo de colegiales de 1º y 2º de la Enseñanza Secundaria Obligatoria (ESO), para conocer la prevalencia de factores de riesgo (antecedentes, síntomas) de asma y asma inducido por ejercicio, y objetivar la presencia de estas enfermedades.

Descrita la prevalencia mediante una combinación de antecedentes, síntomas y pruebas espirométricas objetivas, valoramos la eficacia de la determinación de óxido nítrico en aire espirado ( $F_{ENO}$ ), como parámetro predictivo en esta patología.

A continuación mostramos una amplia revisión bibliográfica sobre el tema, que incluye antecedentes históricos, bases conceptuales, datos sobre prevalencia y



metodología diagnóstica, en la que incluimos una revisión sobre cuestionarios, espirometría, determinación de NO espirado y test de provocación con ejercicio.

Igualmente mostramos el procedimiento y metodología utilizada en nuestro trabajo de campo, haciendo especial hincapié en lo mismo, cuestionarios, determinación de la  $F_{ENO}$  y test de provocación con carrera libre.

Finalmente exponemos los resultados de una forma descriptiva y comparada, terminando con una discusión razonada que nos permite exponer las conclusiones y propuestas de esta tesis.

## **II. ASMA INDUCIDO POR**

## **EJERCICIO:**



## **ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO:**

### **A. ANTECEDENTES HISTÓRICOS:**

La razón por la que algunos sujetos desarrollan obstrucción de la vía aérea con el esfuerzo físico ha intrigado a propios y extraños, especialmente a los médicos, desde hace mucho tiempo.

El interés en estudiar este “modelo” de asma inducida por el ejercicio (AIE), radica en que el agente causal (ejercicio o deporte), está presente, cada día más, en la vida diaria de una buena parte de las personas, y es un estímulo potente y natural de esta enfermedad.

El ejercicio fue uno de los primeros estímulos reconocidos como precipitante específico del asma, pero su historia, que nace con grandes dificultades de comprensión y entendimiento, discurre por una senda tortuosa que, final y actualmente comienza a revelar la mayor parte de sus secretos.

Inicialmente, buena parte de estas dificultades se produjeron porque el estudio del asma se ha circunscrito al ser humano, limitando durante mucho tiempo la posibilidad de experimentar con animales.

Las nuevas tecnologías han cambiado el panorama considerablemente, y en la última década se han realizado grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y la patogénesis de la enfermedad.

A pesar de ello, resulta sorprendente y a la vez curioso, comprobar como la mayoría de los hallazgos científicos actuales fueron intuitos y descritos en el pasado, por médicos sagaces con mentes visionarias, pero con escasa capacidad para entenderlo y explicarlo en aquel momento.

La primera aproximación al concepto de asma surge en una cita literaria. Así en el libro de *Homero*, la *Ilíada*, se describe un fenómeno de “respiración entrecortada” entre los protagonistas de la guerra de Troya (1).

Desde el punto de vista clínico, fue Hipócrates quién menciona por primera vez el asma como término médico. En una colección de 58 libros sobre medicina, el Corpus Hippocraticum, el autor no deja claro si el concepto se refiere a un síntoma o entidad clínica (1).

En el siglo II A.C. Aretaio de Capadoccia (Arateus) se acreditó como el primer autor que registró la asociación entre ejercicio físico y dificultad respiratoria (2).

En esa época, durante el reinado del emperador Trajano, Arateus practicaba ejercicio físico en un lugar de aprendizaje, situado en la provincia romana de Capadoccia, correspondiente a la actual Turquía.

Arateus mencionó la existencia de “*ασθμα*” (término griego cuya traducción literal es: “jadeo”).

Ellos observaron que el asma era una enfermedad crónica y episódica, que afectaba a niños y adultos de ambos sexos.

En sus relatos, no queda claro si Arateus comprendió el papel del ejercicio en la inducción de los síntomas agudos de obstrucción respiratoria, pero escribió: “*Si al correr, realizar ejercicios gimnásticos o cualquier otro trabajo, la respiración se vuelve difícil, esto se llama “ασθμα”*”.

En sus escritos, Arateus, relacionó el problema con la ortopnea y comentó: “*Los síntomas en su inicio son un peso en el pecho, dificultad en el trabajo habitual para cualquier ejercicio, y para respirar al correr en una subida*”.

Además, Arateus asoció el asma y otras patologías respiratorias con ciertas actividades laborales, diciendo: “*Existe un adelanto en el acontecer de la muerte en aquéllos cuyos pulmones se utilizan en trabajos como los del yeso, las calderas, los herreros o los que calientan baños*”.

También parece interesante destacar, que el de Capadoccia, percibió como causa del problema: “*El enfriamiento y la humedad del espíritu*”, aspecto que posteriormente se tiene en cuenta de otras muchas maneras.

Desde entonces, diferentes autores, pertenecientes a la medicina clásica griega, como Galeno (1), Avicenna (3) y Rhazes (4), realizan diferentes descripciones en distintos escritos, aunque ninguno de ellos especuló sobre el fenómeno de forma específica.

Claudius Galenus (Galeno), contemporáneo de Arataios, describe el asma y establece relaciones fisiopatológicas entre el cerebro y los pulmones (1).

Esta teoría prevalece durante toda la edad media, y da lugar a numerosas descripciones publicadas en diversas obras de la época hasta bien entrado el siglo XVII.

Avicenna (Abu Alí Ibn Sina en lengua persa), describe la utilidad de los baños húmedos en las patologías de este tipo, hallazgo que cita en su Canon de Medicina (3).

Rhazes, por su parte, describe a su manera la rinitis alérgica y define el asma estacional (4).

Aunque la medicina árabe es poco citada en los textos anglosajones, y por tanto se considera la gran olvidada en los tratados, nosotros no podemos pasar por alto sus hallazgos.

Así, ya en el siglo XII, es Moseh ben Maimon, Maimónides, contemporáneo de Averroes, adalid de la medicina árabe-andalusí y hebrea medieval, quién escribió el “primer tratado de manejo del paciente con asma” (5).

En este tratado, Maimónides, menciona y establece la relación entre el asma y el esfuerzo (5), y propone seis reglas de obligado cumplimiento para sus pacientes: mantener limpio el aire que nos rodea, vigilar la dieta, regular las emociones

espirituales, controlar los ejercicios corporales y el descanso que le sigue, mantener el ritmo sueño vigilia, y garantizar la evacuación y la retención (6).

A finales del Siglo XVII, John Floyer, escribió la monografía “A Treatise on the Asthma” (7).

En esta primera edición de 1698 y en las sucesivas re-ediciones de 1710 y 1726, Floyer volvió a enfatizar sobre la provocación de asma por el ejercicio y describió claramente el AIE tal y como lo reconocemos hoy.

Este médico inglés, que padecía asma y por tanto estaba especialmente preparado para detectar los factores que modificaban la enfermedad, se detuvo en el estudio y evaluó la influencia de la intensidad y duración del ejercicio podría tener sobre el asma.

Al autor llegó a afirmar: *“Todo ejercicio violento hace que el asmático respire corto, pues sus pulmones son fuertemente oprimidos, y si el ejercicio continúa, pueden poner a los espíritus en gran expansión”*.

El doctor Floyer, describió, igualmente, las diferencias en la respuesta que ocasionaban las múltiples variedades de ejercicio, estableciendo: *“Los ejercicios más dificultosos son serrar, jugar a los bolos, repicar una campana, sugiriendo que los ejercicios de brazos estresan más al pulmón”*.

En la misma línea afirmó que: *“Montar a caballo es más asmógeno que caminar y bailar, pero menos agresivo que los considerados ejercicios fuertes”*.

A finales del siglo XVIII, Buchan, en su libro “A Treatise on the Prevention and Cure of Diseases”, reconoció al ejercicio como precipitante de los síntomas de asma y así fue descrito en la mayoría de los libros de texto de aquella época (8).

En el siglo XIX, se establecieron las bases para considerar al frío como un agente importante en el desarrollo del asma inducido por ejercicio.

Fue en 1864 cuando Henry Hyde Salter, en la monografía “On Asthma: Its Pathology and Treatment” (9) , reconoció y confirmó al AIE como un problema específico, relacionándolo con el frío y apuntando las consecuencias amplificadoras del mismo (9).

Salter al igual que Floyer fue un extraordinario observador, hecho que le permitió obtener detalles en días y circunstancias diferentes, que le facilitaron la inferencia de la causa de los problemas de sus pacientes.

Entre sus anotaciones encontramos la siguiente: “*Mis ejemplos anotados sobre provocación de asma son muy curiosos; en una ocasión un paciente me reveló: <<Las únicas cosas que parecen afectarme son, caminar rápido, o correr contra el viento o en un día frío de invierno>>*”.

Con esta observación Salter obtuvo deducciones muy interesantes a cerca del papel que el frío y el ejercicio pueden jugar en el mecanismo del AIE.

El *frío* actuaría de diferentes maneras: En primer lugar, como irritante directo local de la vía respiratoria. En segundo lugar, de forma indirecta, estimulando la superficie cutánea, que por vía refleja centrípeta medular ocasionaría espasmo bronquial. En tercer lugar el frío podría generar asma enfriando de forma inmediata los pies, que podrían ocasionar catarro bronquial y, finalmente, favorecer el espasmo respiratorio.

Por su lado, el *ejercicio* podría actuar de dos maneras. La primera afectando a los órganos respiratorios, generando retrasos en la respuesta y consecuentemente congestión pulmonar. En segundo lugar generando un flujo rápido del aire frío y fresco que actuaría sobre la membrana de la mucosa bronquial.

Estas observaciones en serie completaron la labor de Floyer, aportando algunas claves para el entendimiento moderno y actual del AIE.



Todavía fueron necesarios 113 años para que con los trabajos de Strauss y col (10, 11), y Deal y col (12, 13), se aceptase la importancia de este fenómeno (10-13).

En el siglo XX, se produjo un gran impulso en el estudio y conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

Así, ochenta años más tarde de la monografía de Salter, Herxheimer (14) publicó un artículo revisión, en el que objetivó la obstrucción de vías respiratorias a través de medidas objetivas de función respiratoria.

En ese artículo describió el cambio que sufrían las medidas espirométricas de 6 pacientes tras la realización de un ejercicio. Demostró que la actividad física moderada-severa inducía daño bronquial y disnea en el 100% de los 6 sujetos estudiados, reproduciendo el mismo hecho mediante hiperventilación voluntaria en 5 de ellos.

Con estos resultados, Herxheimer, pensó que la taquipnea podría ser el mecanismo clave en la broncoconstricción tras ejercicio.

En ese mismo estudio Herxheimer intuyó, también, que la broncoconstricción podría estar influenciada por la hipocapnia.

Durante los 30 años que siguieron a la publicación de Herxheimer (14), el mecanismo de AIE estuvo rodeado de controversia.

Pero transcurrido este período de tiempo, diferentes autores como: Ferguson (15), Fisher (16) y Hafez (17), confirmaron la influencia de la hiperventilación en el broncoespasmo relacionado con el ejercicio.

Igualmente en esa misma época, autores como Strauss (18) y Vasallo (19), relacionaron a la broncoconstricción del ejercicio con la misma hipocapnia y/o con la liberación de sustancias humorales (ácido láctico) de los músculos ejercitados (18, 19).

Otros muchos, como Chan-Yeung (20), Simonsson (21) y Poppius (22), confirmaron a la hiperventilación como factor importante, rechazaron la hipótesis de la hipocapnia, y pensaron que la estimulación de los mecano receptores en las vías respiratorias podría ser también, un factor crítico.

Al no existir ningún concepto capaz de unificar todas las observaciones, surgieron con fuerza otros postulados y se propusieron hasta 8 teorías fisiopatológicas (15-25).

La mayoría de estas hipótesis carecían de evidencia científica, pero muchas recordaban que la patogénesis del AIE se relacionaba con tres factores: hiperventilación, hipocapnia y aumento de los productos ácidos finales del metabolismo, todos ellos fuertemente interrelacionados, por lo que resultaba imposible separarlos, existiendo gran dificultad para independizar sus efectos.

Aunque la validez de las observaciones precedentes no fue puesta nunca en duda, si lo fue su interpretación.

Las carencias fueron puestas de relieve y en parte aclaradas, mediante una serie de trabajos experimentales que, con el uso de nuevas tecnologías, permitieron estudiar por separado los papeles relativos de cada componente. Esto ocurrió a finales de los 70 y principios de los 80, zanjando esa situación tan controvertida.

Fue a finales de los 70, cuando Strauss (10, 11) y Deal (12, 13), establecieron que, la hiperventilación no es la única e independiente variable que puede condicionar el desarrollo y la magnitud del AIE. El ambiente térmico (temperatura), puede ser, igualmente, determinante en la aparición de asma relacionada con el ejercicio.

Los factores térmicos interactuarían con el nivel de ventilación alcanzado en cada modalidad de ejercicio.

Cuando la ventilación es alta y existe una baja temperatura y/o humedad del aire inspirado, se produce una transferencia de calor y agua desde la mucosa respiratoria al aire ambiente, generando daño de la vía aérea.

Por el contrario, en ejercicios con menor tasa de ventilación, practicado en un ambiente de temperatura y humedad elevadas no se produciría obstrucción.

Tras estos estudios, y en la actualidad, el AIE es reconocido como un fenómeno termal, aunque el mecanismo por el cual se produce el daño bronquial permanece en debate.

Fue en el año 1977, cuando Herxheimer (26), utilizando la técnica del “rebreathing parcial” permitió independizar las influencias del movimiento del aire y de las concentraciones de CO<sub>2</sub> sobre la función pulmonar en los asmáticos (26). Sorprendentemente ni la influencia de la hipocapnia, ni el efecto del flujo aéreo fueron considerados variables relevantes.

En ese mismo año 1977, Strauss (18), demostró por dos vías diferentes que la “acidemia, per se”, no es un factor importante en el BIE.

En primer lugar, dejando claro que la prevención del aumento de iones hidrógeno durante el ejercicio, mediante la infusión de bicarbonato, no fue capaz de reducir la respuesta obstructiva.

En segundo lugar, mostrando la evidencia de que la infusión de lactato, tampoco causaba obstrucción respiratoria.

Finalmente, por estos dos motivos, el estímulo “acidemia per se” fue definitivamente excluido.

En 1962, Jones (27), reparó en el hecho de que un mismo tipo de ejercicio puede provocar efectos distintos sobre la función pulmonar en los pacientes asmáticos, dependiendo de la intensidad y duración del mismo (27).

Así, un ejercicio de corta duración, intenso y agotador, tal como correr 1-2 minutos a máxima velocidad, ocasiona frecuentemente broncodilatación. Por el contrario, un ejercicio también intenso, pero continuado y sostenido durante 6-12 minutos, provoca obstrucción aérea acompañada en muchas ocasiones de tos y pitos.

La broncodilatación que sigue al ejercicio corto e intenso, es fugaz y de escasa duración, retornando a los parámetros de flujo aéreo basales dentro de los primeros 5 minutos de recuperación (27, 28).

Sin embargo, la obstrucción que sigue al ejercicio continuado y sostenido durante 6-12 minutos, puede comenzar en el propio ejercicio pero, en la mayoría de las veces, solo se hace evidente y extrema en los primeros 5-10 minutos de la finalización del esfuerzo.

En otro trabajo, el mismo Jones (29), observó que la obstrucción respiratoria ocasionada por este ejercicio, cuando es ligera, se resuelve de forma rápida, en unos minutos. Sin embargo, cuando se trata de una obstrucción severa inducida por ejercicio, la recuperación puede prolongarse hasta 1 hora de finalizado el esfuerzo.

El BIE, ya sea ligero o severo, puede, en un 30-40% de los casos, prolongarse durante 3-6 horas de finalizada la actividad. Esta respuesta se considera y denomina “respuesta o fase obstructiva tardía”.

La aparición de esta fase tardía ocurre más a menudo en aquellos pacientes asmáticos que sufren una resolución más lenta de la respuesta inicial.

Con estos datos Jones es considerado el primer autor que describió la respuesta asmática precoz y tardía al ejercicio (27, 29).

Sin embargo, el concepto de “refratariedad” a la broncoconstricción inducida por el ejercicio fue creado y se atribuye a los clínicos de la era moderna.

Así en **1966**, Mc Neill y col (23), describieron el concepto de asma inducido por ejercicio y establecieron que la respuesta broncoconstrictora ante un ejercicio era menor, se amortiguaba, cuando el ejercicio se practicaba después de haber sufrido una crisis de broncoconstricción previa.

En **1980**, Deal y col (30), y en 1985, Iikura y col (31), confirmaron la existencia del fenómeno amortiguador, descrito por Mc Nelill, y denominan “período refractario” a ese tiempo de 30 a 90 minutos que sigue a una crisis, durante los cuales cualquier ejercicio induce una broncoconstricción muy leve o nula en intensidad.

En los años 80, se produce un vaivén de acontecimientos relacionados con los fármacos antiasmáticos. En medio de ellos, se publica el primer estudio serio sobre prevalencia de HRB en deportistas. Así en **1986** Weiler y col (32), publican los resultados de un estudio realizado con un equipo de jugadores de fútbol americano.

Los autores describieron una prevalencia del 30% de síntomas de AIE y un 50% de HRB definida mediante un test de provocación con dosis crecientes de metacolina. Los estudiantes de medicina, que formaban el grupo control, mostraron una prevalencia de HRB del 41%.

A partir de este estudio se publican cientos de datos sobre prevalencia de AIE, de los cuales, los más relevantes, son expuestos en un capítulo específico de esta tesis.

Superadas estas etapas iniciales, y ya en pleno siglo XX, se produce un hecho importante en el mundo del deporte, y concretamente en el deporte olímpico.

Este hecho ocurrió en **1972**, cuando se prohíbe por primera vez el uso de salbutamol en las competiciones internacionales (33)

En el año **1972**, durante la celebración de los *JJOO de Munich*, un nadador olímpico, reciente vencedor y por tanto medalla de oro de los 400 metros libres, fue descalificado y desposeído de su metal. La razón para esta sanción, tuvo su origen en la detección de “efedrina” en su orina, como consecuencia del uso de una medicación para controlar su asma, que contenía teofilina/efedrina entre sus principios activos (34).

Este hecho disparó numerosas alarmas y generó un gran interés, en el ámbito deportivo, por el asma y los fármacos que se utilizan en su tratamiento.

Así países como Estados Unidos y Australia iniciaron investigaciones y gestiones que condujeron a la Comisión Médica del COI a la elaboración de una lista de medicaciones aceptadas y prohibidas, y posteriormente, en 1984, a la publicación de un “Olympic Program for Management”, documento que garantizaba un diagnóstico y tratamiento más seguro del asma en los deportistas que participaban en eventos deportivos.

Como inicio de esta prolija actividad, en **1975**, se da luz verde a la utilización de salbutamol y terbutalina previa notificación (33).

En **1980** se permite el uso de fenoterol inhalado, de cara a los JJOO de Moscú (33).

Sin embargo en **1984** se prohíbe el mismo fármaco, fenoterol, de cara a los JJOO de Invierno de Sarajevo, debido a su metabolito p-hidroxianfetamina (33).

En el mismo año **1984**, teniendo en cuenta el impacto que pueda tener el aire contaminado de la ciudad de Los Ángeles, el COI permite notificar el uso de  $\beta$ 2-agonistas tras su administración (33).

En el año **1985**, se permite el uso de otros fármacos agonistas adrenérgicos, como el biltolterol, isoproterenol y rimiterol (33).

En **1986** se confirma la prohibición de los  $\beta$ 2-agonistas orales, y se elimina la exigencia de notificación para el uso de  $\beta$ 2-agonists inhalados (33).

En **1992**, se prohíbe el Clenbuterol, y son descalificados dos deportistas en los JJOO de Barcelona.

Igualmente, en este momento, los  $\beta$ 2-Agonistas son considerados e incluidos en la lista de sustancias anabolizantes, cuando se utilizan de forma oral o inyectada (33).

A principios de los años 1990, concretamente en **1993**, la Comisión Médica del Comité Olímpico Internacional, restringe de nuevo el uso de estos fármacos, prohibiendo el uso de Biltolterol, isoproterenol, y rimiterol, y reintroduciendo la necesidad de notificar el uso de  $\beta$ 2-agonistas inhalados (33).

En **1994** se rechaza la posibilidad de utilizar Salmeterol, pero posteriormente, basándose en estudios sobre el efecto de los  $\beta$ -2 agonistas de larga duración, se permitió la utilización del salmeterol, en **1996**, y del formoterol, en el año **2001** (33).

En los años posteriores, de forma paralela al incremento progresivo de la prevalencia de asma y AIE entre los deportistas de competición, se produce un aumento

notable en el uso de medicación antiasmática. De todos los fármacos utilizados, destacan los  $\beta$ -2 agonistas adrenérgicos, tanto de corta como de larga duración (35-37).

Sensible a este hecho, el la Comisión Médica del Comité Olímpico Internacional (COI), publica un documento de consenso: “ $\beta$ -2 adrenoceptor agonists and the Olympic Winter Games in Salt Lake City” (38), en el que establece y exige en el año **2001**, antes de la celebración de los JJOO de invierno, una serie de evidencias/pruebas objetivas para el diagnóstico de asma o AIE, que justifiquen la utilización de determinadas sustancias.

En enero del año **2008**, la Comisión Médica del Comité Olímpico Internacional publica un nuevo documento de consenso: “IOC Consensus Statement on Asthma in Elite Athletes” (39), en el que puntualiza aspectos tan importantes como el diagnóstico, tratamiento, aspectos ambientales, entrenamientos, experiencia y futuro en el uso de  $\beta$ -2 agonistas, en los deportistas de élite.

Igualmente en el año **2008**, la misma Comisión Médica de Comité Olímpico Internacional, establece los criterios para el uso de  $\beta$ -2 agonistas en los JJOO de Pekín, publicando un documento de consenso: “  $\beta$ -2 adrenoreceptor agonists and the Olympic Games in Beijing” (40).

En este mismo año **2008**, un grupo de autores enrolados en la European Respiratory Society y la European Academy of Allergy and Clinical Immunology, encabezados por Carlsen, publican sendos artículos, en los que se da a conocer el Consenso alcanzado sobre el manejo del asma en los deportistas de élite: “Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes” (41, 42). En ambos documentos se establecen los criterios actuales sobre epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del asma y asma inducido por ejercicio en los deportistas de élite.





## **B. BASES CONCEPTUALES:**

En este capítulo intentaremos exponer los conceptos actuales de diferentes términos que se relacionan más o menos directamente con el concepto de asma inducido por ejercicio. Vocablos como el de hiperreactividad bronquial, asma, broncoespasmo inducido por ejercicio, asma inducida por ejercicio, daño inducido por ejercicio, son ejemplos de estos términos.

### **B.1. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL:**

#### **DEFINICIÓN:**

En **1992**, *Dolovich y col* (43), definieron la hiperreactividad bronquial (HRB) como la sensibilidad anormal de las vías aéreas, que se expresa como un incremento de la obstrucción al flujo aéreo, tras la exposición a diversos estímulos o agentes farmacológicos, químicos o físicos.

En el año **2008**, *Berend y col* (44), en un artículo especial sobre mecanismos de HRB, explican que la HRB es una respuesta exagerada de las vías respiratorias a una gran variedad de estímulos.

Según estos autores, la HRB representa uno de los modelos cardinales de asma, y soporta o explica la broncoconstricción periódica que, típicamente, sufre el asmático. Reconocen que la HRB está presente en algún momento de la historia natural de la enfermedad asmática, y que es fundamental en el diagnóstico.

Dicho esto, los autores, consideran que la HRB no es exclusiva del asma, sino que puede estar presente en sujetos asintomáticos, particularmente atópicos, en los cuales su significado es incierto (45, 46). Igualmente consideran que la HRB puede acontecer en sujetos con IRA, EPOC (47), fibrosis quística (48).

### MECANISMOS:

En cuanto a los mecanismos de HRB, existen autores (44) que describen una gran variedad de posibilidades. Entre ellas: anomalías de los músculos superficiales, inflamación y remodelado de la vía respiratoria, elaboración de mediadores, alteración de las cargas elásticas contra las que se contraen los músculos de superficie, etc.

Ninguno de estos mecanismos, ha conseguido proporcionar una explicación completa y satisfactoria de este fenómeno.

### VALORACIÓN/ESTÍMULOS:

La HRB puede ser medida con test de provocación utilizando diferentes estímulos, cuyos resultados pueden tener distintas implicaciones clínicas (44).

Los estímulos pueden ser clasificados en *directos*, cuando actúan sobre los receptores de los músculos de superficie, caso de la histamina o la metacolina, o *indirectos*, cuando lo hacen a través de algún mecanismo intermedio como la inflamación, la liberación de mediadores celulares o la estimulación de las vías patológicas neurales (44).

Los estímulos indirectos pueden ser divididos a su vez en *químicos*, tales como el AMP, o en *físicos*, que representan todo lo que altera el ambiente físico de las vías respiratorias, e incluye los alergenicos, el ejercicio, el aire frío, las soluciones salinas hipertónicas, la HVE o el manitol (44).

Otra forma de clasificar a los estímulos, podría ser en un primer grupo de estímulos *específicos*, entre los que se encuentran los alérgicos, y un segundo grupo de estímulos *inespecíficos*, entre los que se reconocen tres subgrupos, los farmacológicos, los físicos y los químicos.

Dentro de los *agentes farmacológicos* están, los fármacos colinérgicos: metacolina, carbacol; las aminas vasoactivas: histamina, serotonina; los péptidos vasoactivos: bradiquinina; los metabolitos del ácido araquidónico: PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>; y otros agentes como la adenosina, propranolol, metoxamina.

Entre los *estímulos físicos* nos encontramos al ejercicio; la hiperventilación isocápnica con aire frío o ambiental; la inhalación de suero salino hipertónico; la inhalación de agua destilada, etc.

Los *estímulos químicos* están representados por una serie de sustancias entre las que destacan: el dióxido de azufre y nitrógeno, el ácido nítrico, el ozono y el humo de tabaco. Dentro de este grupo podemos considerar a los sensibilizantes tipo isocianatos, que a su vez, se añaden a los neumoaergenos dentro del grupo de los estímulos específicos, pues afectan solamente a los individuos sensibilizados a ellos.

Desde otro punto de vista, si manejamos la información epidemiológica y valoramos los orígenes y la evolución de la HRB, podemos considerar dos grandes grupos de estímulos: los inductores y los incitadores.

Los estímulos ***inductores*** convierten al sujeto en hiperreactivo cuando no lo era.

Los estímulos ***incitadores*** generan la broncoconstricción en quién ya es hiperreactivo.

Los estímulos inductores tienen mucho que ver con la génesis del asma, mientras que los estímulos incitadores, tienen responsabilidad en la aparición del broncoespasmo y de los síntomas.

Por otro lado, existen una serie de factores de riesgo que se asocian con la inflamación de la vía aérea y posiblemente con la génesis del asma. Entre ellos se encuentran la atopia, la infección, la contaminación ambiental y el tabaco.

La cuestión que se plantea es si estos mismos factores pueden ocasionar HRB y consecuentemente asma. Si fuese así la HRB sería un excelente marcador de asma.

La atopía es un término que se refiere a la particularidad que presentan algunas familias de padecer una serie de enfermedades entre las que se encuentran la fiebre del heno (rinitis alérgica), dermatitis atópica y asma.

Los estudios epidemiológicos más recientes sugieren una cierta asociación entre atopía e HRB (49, 50). Dicha asociación es más evidente en los sujetos jóvenes (49), y tiene relación directa con la exposición a alérgenos, aumentando cuando el sujeto atópico se expone al alérgeno (51) y disminuyendo cuando evita el contacto con el mismo (52).

La posibilidad de poder inhibir este tipo de respuesta específica y la HRB inespecífica posterior, mediante corticoides, apoya la relación entre HRB e inflamación de la vía aérea.

No obstante, algunos estudios (53), demuestran que la atopía y la HRB pueden ser dos fenómenos independientes que, incluso, se heredarían separadamente.

Actualmente podría plantearse y parece más probable la existencia de una asociación causal entre ambas.

## **B.2. ASMA:**

La definición estandarizada de “Asma” se remonta a los dos Symposiums celebrados por la Fundación CIBA en **1959** y **1971** (54, 55). Allí se estableció que el asma era una “*enfermedad de los músculos de la vía aérea, los cuáles respondían fácil e intensamente*”.

Desde entonces la definición ha sido sometida a numerosas variaciones, pues aunque es una enfermedad común en niños y adultos, fácilmente reconocible por sus síntomas, la definición es ciertamente compleja.

En **1983**, se publicó un tratado sobre definiciones y categorías clínicas de asma, en el que Scadding y col (56) establecieron la siguiente definición para el asma: “*enfermedad que se caracteriza por amplias variaciones en cortos períodos de tiempo de la resistencia al flujo aéreo en las vías respiratorias intrapulmonares y que se manifiesta por ataques recurrentes de tos o disnea intercalados con períodos libres de síntomas*”.

Esta definición fue completada, dos años más tarde, en **1985** por Godfrey y col (57), estableciendo que “*La obstrucción y los síntomas clínicos son amplia y completamente reversibles por el tratamiento con broncodilatadores o esteroides*”.

En **1987**, la American Thóracic Society (58) define el asma como “*un síndrome clínico caracterizado por una respuesta exagerada de la tráquea y bronquios a diferentes estímulos, en el cual los síntomas cardinales (disnea, pitos, tos, opresión, etc.) varían en intensidad desde leves e intermitentes a severos y perennes*”.

Más tarde, en **1997**, aparece la definición recogida por el “USA National Institute of Health” en sus “Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma” (59): “*enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la cual muchas células y*

*elementos celulares, particularmente mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales, juegan un papel en sujetos susceptibles, causando episodios recurrentes en los que la inflamación provoca pitos, disnea, opresión torácica y tos, especialmente por la noche y primeras horas de la mañana. Estos episodios se asocian con una variable pero notable obstrucción de las vías respiratorias que es reversible tanto de forma espontánea como con tratamiento. La inflamación también provoca una hiperreactividad bronquial a una gran variedad de estímulos”.*

Casi diez años más tarde, en **2006**, la misma Institución, en el documento de revisión “Global Strategy for Asthma Management and Prevention” (60), establece la definición del asma en función de sus características clínicas, fisiológicas y patológicas.

Considera que el modelo de historia clínica predominante, presenta datos episódicos de disnea de predominio nocturno, a menudo acompañados de tos y sibilancias en la auscultación respiratoria.

Establece que el modelo fisiológico principal, es la obstrucción respiratoria episódica caracterizada por limitación en el flujo espiratorio.

Finalmente, recoge el modelo patológico dominante, como inflamación de las vías respiratorias, a veces asociada con cambios estructurales (remodelado).

Teniendo en cuenta que el asma tiene componentes genéticos y ambientales, y que su patogénesis no está aclarada completamente, la definición que hace el US National Health Institute, en esta revisión, es descriptiva, y como hemos dicho se basa en las consecuencias funcionales de la inflamación de las vías respiratorias: “*Asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en la cual juegan un papel muchas células y elementos celulares. La inflamación crónica está asociada con la hiperreactividad bronquial que conduce a episodios recurrentes de pitos, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o a primera hora de la mañana. Estos episodios están asociados habitualmente con una amplia pero variable obstrucción al flujo aéreo dentro de los pulmones que con frecuencia es reversible espontáneamente o con medicación*” (60).

En el año **2009**, en la “Guía Española para el Manejo del Asma” (GEMA), consenso de numerosas sociedades científicas (SEAIC, SEPAR, SEORL PCF, SEMFyC, SEMERGEN, SEMG, GRAP, SEICAP, SENP) y del Foro español de pacientes, se simplifica la definición diciendo: “*Enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente*” (61).



### **B.3. ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO:**

Todos los asmáticos pueden sufrir variaciones en el calibre de sus vías respiratorias en un corto espacio de tiempo, en función de la exposición y de la respuesta a diferentes estímulos.

Al contrario de lo que sucede con la mayoría de los estímulos provocadores, que actúan esporádicamente en la vida y en el control de los pacientes con asma, el ejercicio es uno de los agentes precipitantes que interfieren frecuentemente en el control de la enfermedad asmática.

Se piensa que un alto porcentaje de los sujetos asmáticos que acuden a consulta, tienen una HHCC en la que se reconoce al esfuerzo físico como el principal desencadenante de sus síntomas. Este modelo es todavía más notable, el triple, en los pacientes que tienen antecedentes de sensibilización a los antígenos ambientales.

#### **DEFINICION:**

Aunque ya hemos visto anteriormente buena parte de la historia del asma y del asma inducido por ejercicio, debemos recordar en este momento que el ejercicio está presente en la historia desde muy temprano.

Aunque Arateus ya vislumbró el problema del asma relacionado con el correr, ejercicios gimnásticos, etc. (2), fue el médico inglés *Sir John Floyer* (7), quien describió en su libro “A Treatise of Asthma”, hace unos 300 años, como el ejercicio era un potente desencadenante de sus ataques de asma.

Floyer enunció probablemente la que se considera la primera definición seria de AIE. El autor dijo: “*Todo ejercicio violento hace que el asmático respire corto*”.

Desde entonces, tuvieron que pasar 200 años para encontrar publicadas las primeras observaciones sobre este problema.

Fue en **1956**, cuando Marchall y col (62), estudiaron las propiedades mecánicas de los pulmones de pacientes asmáticos, sometiendo a 3 sujetos a un ejercicio en tapiz rodante. Los autores fueron capaces de objetivar y describieron una caída de la resistencia no elástica de los pulmones en dos de ellos.

El mismo fenómeno fue descrito en **1960** por Butler y col (63), quienes demostraron un aumento de la resistencia al flujo aéreo en dos asmáticos tras ejercicio.

En **1962**, Jones y col (27, 29), teniendo en cuenta los resultados contradictorios de distintos autores, estudiaron y demostraron que el efecto del ejercicio en niños asmáticos dependía de la duración del mismo.

Finalmente establecieron que ejercicios de corta duración, entre 1-2 minutos, incrementan el FEV<sub>1.0</sub>, mientras que ejercicios más prolongados, entre 5-8 minutos, provocan reducciones en el mismo parámetro.

Con estos antecedentes, McNeill y col (23) desarrollaron y publicaron un trabajo en **1966**, en el que demostraban que el ejercicio mantenido durante 8 minutos provoca una caída del FEV<sub>1.0</sub>, un aumento de la resistencia aérea y una alteración en la distribución del gas en jóvenes asmáticos.

En el mismo trabajo, estos autores, demostraron el mismo efecto en sujetos no asmáticos.

En cualquier caso, el efecto máximo se producía en los primeros 15 minutos de la finalización del ejercicio, y desaparecía a los 30 minutos de finalizar el esfuerzo.

Desde el punto de vista clínico, se considera a estos autores, pioneros en la definición de asma y broncoespasmo inducido por ejercicio.

Desde mediados de los años 80, concretamente en **1985**, y gracias al trabajo de Lee y col (64), sabemos que este fenómeno es más frecuente en pacientes con asma, alcanzando al 70-80% de ellos.

Es verdad, que con el uso generalizado de los antiinflamatorios esteroideos en el tratamiento del asma, este porcentaje ha caído significativamente, pues el AIE es rápida y significativamente reducido con el uso de estos fármacos (65-67).

En **1993**, Mahler y col (68), establecieron que la mayoría de los asmáticos y un 35-40% de los sujetos con fiebre del heno, mostraban broncoconstricción asociada con el ejercicio.

Ellos definieron el **AIE** como *“un síndrome clínico caracterizado por una obstrucción transitoria del flujo aéreo que ocurre habitualmente entre los 5-15 minutos de finalizado el ejercicio. Algunos sujetos pueden mostrar la broncoconstricción de forma tardía, entre las 6-10 horas de finalizado el esfuerzo. Los síntomas que acompañan a la broncoconstricción incluyen opresión torácica, disnea, tos y/o pitos”*.

En el mismo año **1993**, Spector y col (69), definen al **AIE** como *“un incremento transitorio de la resistencia de las vías respiratorias, que ocurre tras varios minutos de ejercicio intenso y que generalmente se manifiesta 8-15 minutos tras haber finalizado el esfuerzo. Algunos sujetos pueden experimentar una reducción de la función respiratoria varias horas más tarde”*.

Esta última respuesta, que corresponde a la fase tardía, ya había sido descrita anteriormente por Mahler y col (68).

En **1994** McFadden y col (70), definen el **BIE** como: *“una condición en la que una actividad física intensa desencadena un daño agudo y transitorio en la población que presenta una elevada reactividad de sus vías respiratorias.”*

Los autores proponen el término de *“broncoespasmo inducido por ejercicio”* (BIE), como más preciso, pero consideran que el uso habitual del término *asma inducido por ejercicio* (AIE), está tan arraigado en la terminología médica que no puede despreciarse.

Igualmente los autores, basándose en la fisiopatología del BIE, proponen el término de “*asma inducido termalmente*”.

En 1996, Weiler y col (71), definieron al **AIE** como: “*un daño intermitente de las vías aéreas, demostrado por una reducción en algún parámetro de flujo, que se acompaña de síntomas específicos (pitos, opresión torácica, tos y disnea), y que es desencadenado por ejercicio*”.

Los autores recuerdan que el ejercicio desencadenará el AIE en un alto porcentaje de los sujetos que tienen asma crónica, pero también en algunos individuos, especialmente los alérgicos, que no la tienen.

Por ello estos mismos autores, definieron BIE como: “*un daño intermitente de las vías aéreas, demostrado por descenso en algún parámetro de flujo, que es desencadenado por el ejercicio*”.

Con estas definiciones, Weiler y col, sugieren que para el diagnóstico de AIE o BIE, se necesita una asociación entre un descenso suficiente de los parámetros de flujo y la presencia de síntomas.

No explican, como algunos pacientes que muestran descensos de los parámetros de flujo, permanecen asintomáticos.

En 1997, Anderson y col (72), utilizan los términos de **AIE y BIE** para describir “*los incrementos transitorios en la resistencia de las vías aéreas que se producen tras un ejercicio intenso*”.

Independientemente de las definiciones publicadas hasta este momento, a principios de los años 2000, Rundell y col (73) o Holzer y col (74), describieron como los deportistas de alto rendimiento frecuentemente describen síntomas respiratorios en relación con el ejercicio, pero esto no significa obligatoriamente que el atleta presente AIE y/o BIE, pues los síntomas se presentan con gran variabilidad y con escasa especificidad.

Los autores aportaron una explicación fisiológica razonable, basándose en las afirmaciones de *Dempsey y col* (75).

Recordaron que, las adaptaciones derivadas del entrenamiento incrementan la capacidad del sistema cardiovascular y de la musculatura periférica, pero no afectan de la misma manera al sistema respiratorio.

En el sistema respiratorio, aunque se produce un aumento del flujo sanguíneo pulmonar con la elevación del  $\text{VO}_2$ , no ocurre lo mismo con la capacidad de difusión, que no evoluciona de la misma manera.

Además, como consecuencia del entrenamiento, se produce un incremento significativo de las demandas respiratorias, que no van acompañadas de los cambios proporcionales en el sistema tóraco-pulmonar. En este contexto no se consiguen mayores tasas, ni de flujo ni de volumen, con un escaso o nulo cambio en las presiones generadas por parte de los músculo respiratorios (75).

Como consecuencia de todo esto no resulta extraño encontrar hasta un 50% de los deportistas de resistencia altamente entrenados que muestran hipoxemia inducida por el ejercicio (76, 77).

Consecuentemente, nuestros autores (73, 74), encontraron dificultades para diferenciar los síntomas derivados de las limitaciones fisiológicas que ocurren en ejercicio de los que podrían ocurrir como consecuencia de un AIE/BIE.

En 2002, *Carlsen y col* (78) definieron **AIE** como “*la obstrucción bronquial que ocurre inmediatamente o muy cerca de finalizado el ejercicio físico, como resultado de un aumento en la pérdida de agua y calor de la vía respiratoria, secundaria a una hiperventilación, y que da lugar a la liberación de mediadores y estimula los receptores de las vías respiratorias*”.

En 2002, *Rundell y col* (35), utilizaron el término **BIE** para definir el “*daño agudo transitorio que se produce en las vías respiratorias durante y sobre todo finalizado el ejercicio*”.

En 2003, Mickleborough y col (79), establecen que el **AIE** es un daño de la vía respiratoria desencadenado por el ejercicio (hiperpnea), típicamente determinado mediante la reducción del FEV<sub>1,0</sub> post-ejercicio (post-hiperpnea).

En 2005, Parsons y col (37), definen el **BIE** como: “*un daño transitorio agudo de las vías respiratorias que ocurre durante y más frecuentemente después del ejercicio, siendo definido como la caída  $\geq 10\%$  del FEV<sub>1,0</sub> tras una provocación adecuada*”.

En 2007 Busquets y col (80) definen el **AIE** como: “*una obstrucción de vías respiratorias bajas acompañada de síntomas como tos, pitos o disnea, inducidos por ejercicio en pacientes con asma conocida*”.

En 2007, Weiler y col, pertenecientes al Grupo de trabajo de la American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (81), define **AIE** como “*la condición en la cual el ejercicio induce síntomas de asma, en pacientes que ya tienen asma*”.

Este mismo grupo en el mismo documento, describe el **BIE** como “*la obstrucción de las vías aéreas que ocurren en asociación con ejercicio en pacientes sin antecedentes de asma*”.

En 2007, versión online y en 2008 versión papel, Randolph y col (82), publican una revisión sobre Broncoespasmo inducido por ejercicio en niños, en la cual define el **AIE** como “*un síndrome, caracterizado por tos y/o pitos, y/o presión o dolor en el tórax, asociado con un ejercicio intenso continuo de 6-8 minutos de duración, en sujetos con asma conocida*”.

Los autores consideran que tener síntomas de asma con ejercicio, en un paciente asmático, se considera un indicador de mal control de asma, aunque esto es todavía controvertido.

En contraste, **BIE** es definido como “*un síndrome de obstrucción de las vías respiratorias relacionado con ejercicio en sujetos que no tienen asma conocida*”.

A principios de **2008**, Fitch y col, publican los resultados de la Conferencia de consenso del Internacional Olympic Committee (IOC), sobre Asma y el Deportista de élite (83). En el se recoge la definición de **AIE**, diciendo: “*es la ocurrencia de un daño transitorio de las vías respiratorias tras el ejercicio, que es reversible por inhalación de un  $\beta$ 2-Agonista en un sujeto con asma*”.

En el mismo documento define el **BIE** “*Cuando el daño de las vías respiratorias ocurre sólo con ejercicio, este fenómeno se describe mejor como BIE*”.

En el año **2008**, Carlsen y col (41), en una revisión sobre los trastornos alérgicos y respiratorios en los deportistas de élite, definen al **AIE y BIE**, como dos “*Trastornos transitorios de las vías respiratorias que ocurren tras ejercicio*”.

El término **AIE** “*describe síntomas y signos de asma provocados por ejercicio*”.

El concepto **BIE**, “*representa la reducción en la función pulmonar tras un ejercicio ejecutado en test de esfuerzo o de forma natural*”.

Igualmente en el **2008**, Rundell y col (84) publican un artículo sobre el uso del ejercicio y otros medios indirectos para demostrar broncoconstricción en deportistas. En él consideran que **AIE y BIE** son sinónimos, y los definen como: “*el daño de las vías respiratorias durante o después de ejercicio*”.

En **2008**, Schwartz y col (85), publicaron una revisión de consenso “PRACTALL” para establecer los conocimientos mínimos que debe de tener un médico general sobre los síndromes de hipersensibilidad inducida por ejercicio en deportistas de competición. En ella se define al **AIE** tal como lo hizo Busquets y col en 2007.

A finales de **2008**, la Global Initiative for Asthma (GINA) (86) establece los conceptos de asma y broncoespasmo inducido por ejercicio.

Este documento, considera que, la actividad física es una de las principales causas de síntomas de asma.

En la mayoría de los casos, los pacientes tienen asma conocida, y hablamos de **AIE**. Cuando los sujetos no tienen asma diagnosticada hablamos de **BIE**.

El AIE y/o el BIE *se desarrollan típicamente dentro de los 5-10 minutos tras finalizar el ejercicio* (ocasionalmente ocurre durante el ejercicio).

Los pacientes con AIE y/o BIE, experimentan *los síntomas típicos* de asma o a veces una tos molesta, que *se resuelve espontáneamente en unos 30-45 minutos*.

Algunas formas de ejercicio, tales como *la carrera, debido a la hiperventilación, se consideran desencadenantes más potentes* (87).

Igualmente el AIE y/o BIE puede ocurrir en cualquier situación climatológica, pero *es más frecuente en sujetos que respiran aire seco y frío, y más raro en lo que respiran aire caliente y húmedo* (88).

La prevención del AIE/BIE *tras aplicación preventiva de  $\beta$ 2-Agonistas inhalados antes del ejercicio, o la resolución rápida de los síntomas post-esfuerzo mediante la aplicación de este mismo tipo de fármacos*, se considera un método diagnóstico de asma.

En algunos niños que sólo desarrollan síntomas de asma durante el ejercicio, si existe duda sobre el diagnóstico, se aconseja la realización de un test de provocación mediante ejercicio. Dentro de ellos, un test de carrera libre de 8 minutos de duración es fácilmente realizable en la práctica clínica y puede establecer un diagnóstico de certeza de asma (89).

En mayo de **2009**, *Storms y col* (90), publican una actualización sobre métodos diagnósticos de asma inducido por ejercicio, en la que dejan muy claro que el ejercicio es un factor desencadenante de los síntomas en pacientes con asma, denominando a este hecho **AIE**, pero también establecen la posibilidad de que algunos sujetos sin antecedentes de asma desarrollen broncoconstricción como consecuencia del ejercicio, denominando a este fenómeno **BIE**.



### OTRAS DEFINICIONES DE INTERÉS:

En un artículo publicado en **1996**, *Busquets y col* (91), resumen muy bien las diferentes posibilidades que podemos encontrar en un niño con respecto a los síntomas respiratorios y el asma.

“ASMA ACTIVA/ACTUAL”: niños con pitos recientes (últimos 12 meses) e HRB al ejercicio.

“SOLO PITOS”: niños con pitos recientes (últimos 12 meses) que no muestran HRB al ejercicio.

“ASMA PROBABLE”: niños con pitos y otros síntomas recientes que no muestran HRB al ejercicio.

“SOLO HRB”: niños con HRB al ejercicio que no presentan pitos recientes.

“SOLO AIE”: niños con HRB que no presentan pitos recientes, pero muestran pitos inducidos por ejercicio.

“ASMA ANTIGUA”: niños con HRB que no presentan pitos recientes, pero que tienen antecedentes de asma.

“ASMA TOTAL”: la suma de los niños con “asma antigua” y “asma activa”.

### **C. PREVALENCIA:**

La prevalencia del Asma-AIE-BIE, depende de diferentes aspectos. Entre ellos destacamos: la población (general: adulta, adolescente, infantil; deportiva: deportistas de recreo, aficionados, élite, etc.); el método diagnóstico (cuestionario, test de provocación farmacológico, test de provocación con ejercicio en laboratorio o en campo, test de carrera libre; test de provocación mediante hiperventilación voluntaria eupnéica con aire frío, etc.); ergómetro (tapiz rodante, cicloergómetro, escalón, etc.); la intensidad y duración del ejercicio; las condiciones ambientales (temperatura, humedad, polvo, polen, polución, etc.); criterios funcionales diagnósticos de asma (81).

Por todo ello, en los datos publicados en las últimas décadas, encontramos numerosos artículos que, con diferentes poblaciones, metodologías y criterios diagnósticos, presentan datos de prevalencia muy diversos.

A continuación, haremos una descripción pormenorizada de estos resultados, agrupando los diferentes trabajos, según la población estudiada.

En primer lugar expondremos datos de prevalencia en poblaciones deportivas, tanto general como olímpica.

En segundo lugar haremos una valoración de los datos publicados en dos deportes muy concretos, los de invierno y la natación, pues poseen circunstancias que les hacen de mayor riesgo para estos problemas asmáticos.

Finalmente repasaremos los datos publicados en población joven, pues la muestra estudiada por nosotros pertenece a estos grupos de edad.

Con todo ello pretendemos un objetivo claro, aproximarnos, todavía más, a los conceptos, definiciones, mecanismos fisiopatológicos, metodología diagnóstica y, por supuesto, a la descripción de la importancia y prevalencia de estos problemas respiratorios.

### C.1. PREVALENCIA DEPORTISTAS:

Como ya relatamos anteriormente, el interés científico por el AIE en deportistas de competición surgió en los JJOJ de Munich 1972, cuando el vencedor de los 400 metros libres masculinos fue descalificado, acusado por el uso de fármacos antiasmáticos (34).

A partir de ese momento se ponen en marcha una serie de estudios encaminados a mejorar el diagnóstico y tratamiento del asma en la población deportiva, elaborándose una lista de medicamentos permitidos y prohibidos.

Los estudios iniciales mostraron problemas de diseño. La mayoría carecían de criterios homogéneos en la definición y diagnóstico de asma, AIE y BIE; en casi todas las muestras eran poco aleatorias, formados principalmente por deportistas de resistencia; generalmente los grupos control eran insuficientes; y en muchos de ellos no se especifica claramente que sujetos tienen o no diagnóstico previo de asma, lo que dificulta la matización entre AIE y BIE (37).

En 1985, Rice y col (92), aprovechando los datos del reconocimiento médico deportivo realizado a 983 deportistas de la Universidad de Washington, investigaron sobre la prevalencia de asma y BIE en un grupo de jóvenes atletas universitarios.

Mediante un cuestionario estandarizado y a partir de los resultados seleccionaron a los sospechosos de asma (síntomas respiratorios en reposo y relacionados con ejercicio) para someterlos a un test de provocación con ejercicio.

De todos los participantes, 59, es decir el 6%, mostraron *antecedente de asma*, pues 9 deportistas recibían tratamiento antiasmático y otros 50 jóvenes mostraron datos sugerentes de asma.

Estos 59 pacientes, sospechosos de asma, fueron sometidos a una prueba de provocación con ejercicio en tapiz rodante, resultando 28 sujetos asmáticos, es decir un

46%, con *pruebas positivas*, por caídas del  $FEV_{1.0} \geq 10\%$ , del  $FEF_{25-75\%} \geq 20\%$ , o del  $PEF \geq 12,5\%$ .

De los 28 deportistas con AIE, tan sólo, 9 habían sido detectados antes del estudio.

La incidencia total de AIE en este grupo fue solo del **2,8%**, pero como veremos en estudios posteriores, la prevalencia de este problema es mucho más elevada.

Con escasos estudios previos, y teniendo la sensación de que el asma es una enfermedad prevalente entre la población deportiva, en **1986**, *Weiler y col.* (32), plantean el primer estudio de prevalencia entre deportistas, cuyo trabajo de campo se realizó en 1981.

Los autores estudiaron, mediante cuestionario sobre síntomas y antecedentes de asma, a un gran número de jugadores de fútbol americano, que preparaban la Rose Bowl del año 1981, en California.

Teniendo en cuenta los conocimientos actuales sobre prevalencia de asma en la población general (4-7%) y deportiva (datos objetivos escasos y bajos), y con los datos obtenidos de los cuestionarios, los autores, se plantearon un estudio específico sobre prevalencia de asma entre deportistas altamente entrenados.

Así, estudiaron un largo número de deportistas universitarios a los que pasaron el cuestionario citado, sobre antecedentes de asma y síntomas de asma, y posteriormente les sometieron a un test de provocación con metacolina.

El 12% de los jugadores admitieron una *historia de asma*, valor superior al 7% que mostraron un grupo control de estudiantes, y muy superior al 0% que presentó un equipo de baloncesto universitario.

En cuanto a los *síntomas de asma* (tos, pitos, disnea, opresión torácica), aparecieron en el 19% de los jugadores de fútbol americano, 37% en el grupo control de estudiantes, y 12% en los jugadores de baloncesto.

En la prueba de *provocación con metacolina*, encontraron HRB en el 50% de los jugadores de fútbol, siendo este porcentaje más elevado entre los que habían relatado síntomas (76%) que en los asintomáticos (47%). El grupo de estudiantes mostró HRB

en el 41% de los casos, mientras que el grupo de jugadores de baloncesto, tan sólo en el 25% de los casos.

El estudio concluyó que la HRB es más frecuente de lo esperado entre este grupo de deportistas jóvenes adultos.

En 1990, *Helbling y col.* (93) estudiaron a una muestra de 2060 deportistas de competición suizos de 68 especialidades deportivas mediante cuestionarios.

Los autores describieron que los deportistas muestran porcentajes de fiebre del heno y asma similares a los de la población general, mostrando *síntomas respiratorios* de vías bajas en un 7,1%, ataques de asma en un 3,7% y disnea en un 2,3%.

En 1992, *Rupp y col.* (94), estudiaron a 1241 deportistas universitarios, que fueron interrogados mediante cuestionario y realizaron una espirometría basal.

Con los datos en la mano, se descartaron 46 deportistas (4%) que tenían BIE ya conocido y tratado, junto con 847 deportistas (68%) que no mostraban factores de riesgo de BIE en su historia.

El resto, los 348 deportistas con factores de riesgo de BIE, sin antecedente de asma/BIE conocido y los estudiantes con resultados anormales en la espirometría, fueron sometidos a un test de provocación con ejercicio en tapiz rodante.

El protocolo fue completado por un total de 230 sujetos.

De todos ellos, 66/230, mostraron una caída del  $FEV_{1,0} > 15\%$  lo que significa un 28,6% de positividad, en una población de deportistas universitarios previamente no diagnosticados.

Los sujetos con *factores de riesgo* obtenidos por la HHCC, mostraron BIE en el 28% de los casos.

Los sujetos que presentaron *alteraciones significativas en la espirometría basal*, pero que no mostraban datos de riesgo en su HHCC, mostraron BIE en un 15% de los test de provocación.

Cuando los sujetos mostraron ambas situaciones, *HHCC de riesgo y espirometría alterada*, presentaron BIE en el 61% de los tests de provocación realizados.

Los autores confirmaron los datos publicados en deportistas olímpicos y universitarios, coincidiendo en la necesidad de un mayor esfuerzo en cribar a la población deportiva para detectar el BIE.

En 1993, *Kaelin y Brandli* (95), estudiaron a 1530 deportistas suizos en activo, de nivel nacional e internacional, comparando los datos que obtuvieron mediante cuestionario en los años 1986 y 1990.

El 53% de los sujetos respondió a un cuestionario sobre alergias, fiebre del heno y síntomas respiratorios durante o tras el ejercicio.

Los resultados mostraron que la *presencia de alergia* se incrementó del 14,7% al 18%.

Los datos sobre *fiebre del heno* aumentaron del 16,8 al 19,7%.

Los *síntomas respiratorios* alcanzaron el 12,1% en 1990, cuando tan sólo habían estado presentes en el 7,1% en 1986.

Tras el análisis de estos datos los autores encontraron una correlación entre los datos de alergia y los síntomas respiratorios.

La alergia fue confirmada mediante *test cutáneos*, encontrando que el 25% de los estudiados mostraron positividad a uno o más de los principales alérgenos ambientales.

Posteriormente, 104 deportistas completaron un test de esfuerzo ergométrico de 10 minutos de duración, realizando espirometrías en el reposo y en los primeros minutos de recuperación.

Tras evaluar los resultados, los autores encontraron que el 21% de los sujetos mostró descensos del  $FEV_{1.0} \geq 10\%$ , considerando la *prueba de provocación positiva*.

Como conclusión del estudio, los autores afirmaron que, “la presencia de síntomas respiratorios (disnea, pitos, tos tras ejercicio, opresión torácica o laríngea) y el

número de test cutáneos positivos predijo muy bien y se correlacionó con las caídas del FEV<sub>1.0</sub>”.

En 1993, el mismo *Rupp y col* (96), publican un nuevo estudio para evaluar el AIE no diagnosticado en una muestra de 166 deportistas de enseñanza media y universitaria, con edades entre 12 y 18 años.

Todos ellos cumplimentaron un cuestionario, fueron entrevistados brevemente para detectar factores de riesgo de AIE, posteriormente realizaron una espirometría basal, y finalmente fueron sometidos a un test de provocación con ejercicio en tapiz rodante, realizando una espirometría en los minutos: 1, 10, 20 y 30 tras finalizado el esfuerzo.

El 13,2% de los sujetos, 22 estudiantes, mostraron *test de provocación positiva*, con reducciones del FEV<sub>1.0</sub>  $\geq$  15%.

Cuando los sujetos, 48 en total, mostraron *factores de riesgo de AIE en su HHCC y/o alteraciones en la espirometría basal*, el 17%, 8 sujetos, mostraron AIE tras el ejercicio.

Los sujetos *sin factores de riesgo* de AIE, 118 en total, mostraron BIE tras ejercicio, en 14 casos, representando el 12%. Los sujetos de este grupo se consideran infradiagnosticados, pues podrían haber pasado desapercibidos si no hubieran sido sometidos al test de provocación.

La incidencia global de AIE fue del 12%, una tasa consistente con los estudios previos de deportistas universitarios y olímpicos.

Debe quedar muy claro, que el 64% de los estudiantes identificados como AIE, no fueron considerados en riesgo por los métodos de cribado habituales. Por ello la HHCC y la espirometría aisladas, no son suficientes para el cribado de AIE en sujetos adolescentes.

En 1996, *Kujala y col* (97), estudiaron la presencia de enfermedades pulmonares, incluida el asma, y los síntomas de bronquitis activa en 1282 deportistas de élite masculina, que representaron a Finlandia entre los años 1920 a 1965 en competición internacional. Igualmente contaron con un grupo control de 777 sujetos.

Utilizaron un cuestionario de enfermedades y síntomas, y en el caso de los pacientes asmáticos, echaron mano de un registro nacional de fármacos reembolsables. Igualmente utilizaron los certificados de defunción para determinar la causa de la muerte de los sujetos que fallecieron entre 1936 y 1985.

La presencia de enfermedades pulmonares se asoció con la *edad, tabaquismo y con la exposición a sustancias químicas*.

Tras el ajuste de estas variables, los sujetos que participaron en *deportes mixtos y en deportes de potencia* mostraron menores tasas de enfisema, con una OR de 0,46 y 0,43 respectivamente, en relación con el grupo control.

Los *deportistas de resistencia aeróbica* mostraron menor prevalencia de enfermedades pulmonares, con una OR de 0,53, cuando los comparamos con el grupo control.

Los *deportistas* presentaron menor tasa de síntomas de bronquitis crónica y utilizaron escasamente los fármacos reembolsables.

Según estos autores la presencia de asma y otras enfermedades pulmonares no está incrementada en los deportistas de élite, y el ejercicio no parece ser un elemento que incremente la prevalencia de asma, al menos hasta mediados de los 1980s.

En 1996, *Feinstein y col* (98) realizaron un estudio para determinar la utilidad de un autocuestionario y de la exploración física como medio de cribado de AIE y a su vez pilotar un test de provocación con ejercicio en un escalón como medio diagnóstico de este problema.

Para ello aprovecharon el reconocimiento médico deportivo de 52 jugadores de fútbol americano, en el cual, cada deportista completó un cuestionario médico y de alergia, fue examinado físicamente y realizó diferentes espirometrías, una basal y una serie de ellas tras un ejercicio submáximo en un escalón.

El 35,4%, 17 de los 48 deportistas, que completaron el test de provocación, mostraron un *test positivo*, con descensos del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$  tras el ejercicio.

El único parámetro de la HHCC que diferenció sujetos con función pulmonar alterada fue el *antecedente personal de asma* ( $p < 0,05$ ).



La conclusión final de los autores fue que, muchos deportistas con BIE pueden ser identificados mediante un test del escalón submáximo. Sin embargo consideraron que los auto-cuestionarios no son lo suficientemente sensibles para identificar deportistas con esta afección.

En 1996, *Helenius y col* (99), estudiaron la prevalencia de BIE en 32 corredores no asmáticos, pertenecientes al equipo nacional finlandés de atletismo.

Los sujetos contestaron a un cuestionario clínico sobre asma y alergia, no detectándose ningún asmático ni deportista que consuma medicación antiasmática.

Tras test de alergia cutánea, se dividieron en un grupo de 16 atópicos y otro de no atópicos.

Posteriormente fueron sometidos a un test de esfuerzo en el exterior a bajas temperaturas, consistente en carrera de 2000 metros a una intensidad correspondiente al 85% de su  $FC_{máx}$ . A todos ellos se les determinaron parámetros funcionales respiratorios, antes y en los minutos 4, 10 y 20 de finalizado el ejercicio.

El 31,5% de los corredores atópicos, presentaron *síntomas* congruentes con BIE, mientras que estos síntomas no aparecieron en ninguno de los deportistas no atópicos.

Los *valores espirométricos basales* estuvieron en los límites más altos de la normalidad en ambos grupos de corredores.

La *intensidad y duración del esfuerzo* fue pareja en ambos grupos de corredores, alcanzando FC de 173 y 178 lpm respectivamente y duraciones de la carrera de 7:12 y 7:23 en cada grupo.

Por el contrario los valores de  $FEV_{1.0}$ , cayeron un 7,1% en los corredores atópicos, mientras que aumentaron 3,4% en los no atópicos, estableciéndose diferencias significativas ( $p < 0,003$ ).

Utilizando como criterio de positividad de BIE, una caída del ( $FEV_{1.0}$  medio - 2SD), encontraron que un 50% de los corredores atópicos mostraron *test de provocación positiva* para BIE. Sin embargo ninguno de los no atópicos mostró positividad con este criterio.

Los autores concluyeron que los corredores atópicos que entrenan en condiciones extremas de temperatura, tienen riesgo de sufrir broncoespasmo ligero con el entrenamiento o la competición invernal, incluso en ausencia de antecedentes de asma.

En 1996, *Weiler y col* (71), en su guía sobre asma inducido por ejercicio, en el capítulo de prevalencia describen como el AIE es muy común entre los deportistas recreacionales así como en los de alta competición, alcanzando al menos al 12-15% del conjunto de los deportistas, que muestran resultados *positivos en los test de provocación* con ejercicio.

En 1997 *Sodal y col* (100) utilizando test de provocación farmacológica con metacolina, mostraron que el 35% de las jugadoras de fútbol del equipo nacional noruego presentaron un *test de broncoprovocación positiva* ( $PD_{20\text{-metacolina}} < 16,3\mu\text{mol}$ ).

En 1997, *Schoene y col* (101), estudiaron la prevalencia de BIE en un colectivo de atletas corredores de campo y pista del equipo americano.

Para ello utilizaron una muestra de 189 atletas de élite, quienes realizaron una espirometría antes de la competición.

De ellos 73 deportistas realizaron también una determinación del PEF antes y después de la competición que les calificaba para formar parte del equipo que acudiría a los campeonatos del mundo.

Entre los resultados más destacados se encontró que un 10% de los varones y un 26% de las mujeres mostraron caídas del PEF  $\geq 10\%$ , afectando esta caída principalmente a las corredoras de larga distancia.

Los datos de prevalencia encontrados son superiores a los esperados, por lo que los autores recomiendan la determinación de una espirometría y un PEF en los corredores, pues cualquier decremento en los flujos aéreos puede dificultar el entrenamiento o el rendimiento, siendo esto fácilmente tratable.

En 1997, *Helenius y col* (102) realizaron un estudio con 213 atletas corredores del equipo nacional finlandés, junto con 124 sujetos pertenecientes a un grupo control. Los deportistas fueron divididos en dos grupos, los de velocidad y potencia ( $n = 106$ ) y los de larga distancia ( $n = 107$ ).

Todos ellos completaron un cuestionario sobre síntomas respiratorios, confirmando el antecedente personal de asma mediante un interrogatorio personal.

Tanto los atletas de velocidad y potencia como los de larga distancia mostraron una mayor prevalencia del *antecedente de asma*, con una OR de 6,7 y 3,2 respectivamente comparados con el grupo control.

El antecedente de asma diagnosticada por un médico apareció con diferencias significativas en los tres grupos, con un 17% de afectados entre los corredores de larga distancia, un 8% ( $p = 0,07$ ) entre los atletas de velocidad y potencia, y un 3% ( $p < 0,0004$ ) entre los sujetos control.

Los autores concluyeron diciendo que existe una elevada prevalencia de asma entre los deportistas, siendo esto más frecuente en los que participan en competiciones de larga distancia. Probablemente debido a la hiperventilación e incremento de la exposición a alérgenos e irritantes ambientales durante el entrenamiento y la competición.

En 1998, *Helenius y col* (103), realizan y publican un estudio en el que trataron de valorar si la HRB y el asma era frecuente, no solo en los deportistas de invierno, sino también en los deportistas de verano.

Para ello reclutan a un grupo de deportistas (49 de velocidad y potencia, 71 corredores de larga distancia, 42 nadadores) y un grupo control de 45 individuos no deportistas.

Los sujetos contestan a un cuestionario, realizan una espirometría basal, un prick-test cutáneo y un test de provocación con histamina.

En los resultados se aprecia un aumento significativo ( $p = 0,041$ ) de la frecuencia de “*asma actual*” (síntomas de asma e HRB) en los deportistas (14%) con respecto al grupo control (2%).

Igualmente los deportistas muestran un incremento significativo ( $p = 0,0048$ ) de la prevalencia de “*asma total*” (síntomas de asma, HRB y asma previa diagnosticada por su médico) ocurriendo en un 23% de los sujetos, comparado con los del grupo control, en los que ocurre en un 4%.

Los deportistas presentaron “*alergia clínica al polen*” (prick-test cutáneo positivo a polen y síntomas rinoconjuntivales), con una frecuencia, estadísticamente mayor ( $p = 0,0037$ ), que el grupo control.

No hubo diferencias significativas en los antecedentes de *atopia*, pues este dato apareció en un 48% de los deportistas, valor estadísticamente similares al 36% del grupo control ( $p = \text{NS}$ ).

Sin embargo, los deportistas que presentaron *atopia* mostraron, significativamente, más posibilidades de HRB ( $p = 0,11$ ), asma actual ( $p = 0,0049$ ) y asma total ( $p < 0,0001$ ), que los deportistas no atópicos. La OR de padecer HRB y asma se incrementaba proporcionalmente al número de prick-test cutáneos positivos.

Tras ajustar otros co-factores, la OR para sufrir “*asma actual*” fue de 5,49 para los deportistas de velocidad y potencia, 2,88 para los corredores de larga distancia, y 10,8 para los nadadores, cuando lo comparamos con el grupo control.

La OR para presentar “*asma total*” fue de 3,56; 6,01 y 5,89 para los deportistas de velocidad y potencia; corredores de larga distancia; y nadadores, respectivamente, comparados con el grupo control.

Los autores obtuvieron diferentes conclusiones: A) el asma es más frecuente en los deportistas entrenados que en los sujetos control. B) El asma es muy común en los nadadores, pero también en los corredores de larga distancia. C) La HRB y el asma aumentan con la presencia y severidad de la *atopia* en los deportistas.

En 1998, *Kukafka y col* (104), teniendo en cuenta que el BIE puede afectar a más del 35% de los deportistas y a más del 90% de los pacientes asmáticos, estudiaron la validez de un test de carrera libre para cribar BIE, y de paso examinaron la prevalencia de este problema y de sus factores de riesgo en una población de 238 deportistas universitarios urbanos, la mayoría jugadores de fútbol americano.

Todos ellos contestaron a un cuestionario y realizaron un test de carrera de una milla (6-8 min), con determinaciones del PEF antes y después (5, 15, 30 minutos de recuperación) del ejercicio. El BIE fue definido como una caída del PEF  $\geq 15\%$ .

El 10% de los sujetos presentaba una *HHCC de asma*. El grupo restante, deportistas no asmáticos, mostraron BIE (19/214) en el 9% de los casos.

Los únicos *factores de riesgo* que mostraron asociación con el BIE fueron una HHCC con pitos ( $p < 0,001$ ), residir en una zona deprimida ( $p < 0,0001$ ), la etnia/raza afro-americana ( $p = 0,01$ ), la HHCC de asma ( $p < 0,001$ ) y el contenido de agua del aires en el día del test ( $p = 0,04$ ). De todos ellos el de mayor significación fue el antecedente de pitos en su HHCC.

Los autores concluyen diciendo que existe una tasa importante de BIE no diagnosticados entre los deportistas urbanos, sugiriendo que un cribado activo, especialmente en estudiantes que residen en áreas deprimidas, puede estar indicado para identificar sujetos con riesgo de BIE y asma.

En el año **2000**, *Ross y col* (105), intentaron determinar la prevalencia de reversibilidad en un grupo de profesionales de fútbol americano.

Para ello aprovecharon el examen médico pre-temporada, completaron un cuestionario y fueron interrogados sobre antecedentes de asma y la presencia de síntomas y signos de obstrucción respiratoria. Posteriormente realizaron una espirometría basal y post-broncodilatación de acuerdo a los estándares conocidos. Los que mostraron evidencia de obstrucción en el basal realizaron espirometrías repetidas durante la sesión de entrenamiento de fútbol.

El dato fundamental fue que el 56% de los sujetos reclutados para el estudio mostraron una reversibilidad significativa (mejora de cualquiera de estos parámetros FEV<sub>1.0</sub>; PEF; FEF<sub>25-75%</sub>  $\geq 12\%$ ).

De los que resultaron positivos en la primera espirometría, el 88% permanecieron positivos en las espirometría siguiente, y un 73% mostró reversibilidad durante el control hospitalario al que fueron sometidos.

Los autores afirmaron finalmente, que existe una alta prevalencia de asma no diagnosticada en los deportistas, por lo que es importante plantearse la realización de pruebas funcionales respiratorias que permitan detectarla.

En el año **2000**, Nystad y col (106), publicaron los resultados de un estudio cuyo objetivo era conocer la prevalencia de asma diagnosticada y pitos entre deportistas de élite noruegos de diferentes especialidades deportivas, y buscar una asociación con el tipo de deporte practicado, el nivel alcanzado y otras variables deportivas.

En el estudio incluyeron, 1620 deportistas de los equipos nacionales junior y senior, y una muestra aleatoria de 1680 sujetos de la población general.

Los autores utilizaron el cuestionario de la ISAAC (107), que recoge antecedentes de asma, uso de medicación antiasmática y síntomas post ejercicio. Igualmente incluyeron y preguntaron cuestiones sobre el tipo de deporte, eventos deportivos y nivel deportivo alcanzado.

En el grupo de deportistas, la prevalencia de *asma conocida* fue del 10%, cifra claramente superior al 6,9% encontrado en el grupo control de población general, con una OR = 1,5.

El 35,2% de los deportistas presentaron *antecedentes de asma, uso de fármacos broncodilatadores o la presencia de síntomas post-ejercicio*. Aplicando los criterios de extrapolación definidos por Weiler en su guía (71), concluyeron que los componentes de los equipo nacionales noruegos podían presentar un 36,2% de AIE.

El riesgo de asma fue mayor entre los *deportistas de fuerza* (45%) que entre los de *larga duración* (40%), mostrando ambos grupos más riesgo que la población general, con una OR= 3,5 y 2,2 respectivamente. Tampoco resultó extraño que *deportes técnicos, estéticos y de motor*, presentaban una baja incidencia de asma, uso de medicación y síntomas post-ejercicio.

En este trabajo se valoró la diferencia entre *sexos*, encontrando una mayor incidencia en las deportistas femeninas comparadas con los masculinos, con una OR ajustada de 1,7.

También estudiaron la influencia del *volumen de entrenamiento*, mostrando mayor asociación con asma los sujetos que entrenaban > 20 horas semanales (OR<sub>ajustada</sub>

= 1.9) comparado con los que entrenan entre 11-20 horas ( $OR_{ajustada} = 1,1$ ) y el grupo control que entrenaban  $< 10$  horas ( $OR_{ajustada} = 1$ ).

Los autores concluyeron afirmando que el asma es más frecuente entre los deportistas que en la población general, especialmente en aquellos deportistas que realizan entrenamientos muy voluminosos y extensivos.

En el año **2000**, Langdeau y col (108), intentaron clarificar si el alto nivel de entrenamiento y el tipo de deporte practicado puede contribuir al desarrollo de HRB.

Para ello evaluaron a 150 voluntarios no fumadores, 100 deportistas y 50 sedentarios. Los deportistas fueron divididos en 4 grupos, según el ambiente que rodeaba sus entrenamientos. Aire seco, aire frío, aire húmedo, aire mixto.

Cada sujeto rellenó un cuestionario sobre síntomas respiratorios y realizó un test de provocación con metacolina, una batería de prick-test cutáneos y un estudio de la variabilidad de la FC para evaluar el tono parasimpático.

Los *deportistas* mostraron una *prevalencia de HRB* ( $PC_{20\text{-metacolina}} < 16 \text{ mg/ml}$ ) del 49%, significativamente superior ( $p = 0,009$ ) al 28% de los sedentarios.

La prevalencia de *HRB* fue distinta según el ambiente donde entrenan los deportistas, mostrando un 32% los de aires seco, un 52% los de *aire frío*, un 76% los de *aire húmedo* y 32% los de aire mixto.

Las conclusiones del estudio dicen que los deportistas muestran una mayor prevalencia de HRB que el grupo control, con una mayor prevalencia en el grupo de los deportistas que entrenan en aire húmedo (nadadores) y aire frío (deportes invierno). La mayor prevalencia podría estar justificada por el tipo de ejercicio y el contenido del aire inhalado durante el entrenamiento.

En **2002** Rundell y col (35), publicaron datos sobre la *prevalencia de BIE* en los deportistas, estableciendo que oscila entre el 10 y el 50%, según del deporte examinado.

Para los autores, la severidad de la respuesta pudo relacionarse con: la predisposición alérgica del deportista, el contenido de agua del aire inspirado, el tipo y la concentración de partículas polucionantes y la tasa de ventilación.

La mayor prevalencia fue observada en deportistas de invierno que que respiran *aire frío y seco* del exterior o que inhalan partículas de contaminación del aire interior de los pabellones de hielo.

Sin embargo, el factor más determinante fue la presencia de *antecedentes de asma*, que llegó a alcanzar en estos sujetos una prevalencia del 90%.

En el año 2002, Hammerman y col (109), teniendo en cuenta la idea de que existe un alto número de deportistas universitarios con AIE, estudiaron la prevalencia de este problema en un grupo de 801 deportistas universitarios en las escuelas suburbanas de Pittsburgh.

Los autores se plantearon, inicialmente, detectar factores de riesgo de AIE en la población estudiada, para lo cual entregaron un cuestionario de síntomas y determinaron el PEF.

Igualmente trataron de detectar sujetos con alto riesgo de presentar AIE, para lo cual le sometieron a un test de provocación con ejercicio con carrera libre.

A continuación se plantearon evaluar si los afectados estaban bien controlados.

Finalmente quisieron determinar la validez de este protocolo para la detección del AIE.

Los resultados del cuestionario mostraron que 46 deportistas, el 5,7% de la muestra, tenían *antecedentes asma o AIE*.

En estos 46 sujetos con asma o AIE conocida, el *cuestionario* mostró un VPP del 43% y un VPN del 97%.

Sin embargo, en este mismo grupo de sujetos, el *test de carrera libre*, resultó *positivo* en el 85% de los casos, incluso en los que tomaban su medicación habitualmente, lo que demuestra un mal control de la enfermedad.

De los 755 restantes, sin antecedentes conocidos, 49 sujetos, un 6,4%, se consideraron *infradiagnosticados*, pues mostraron datos de asma en las pruebas de provocación realizadas.

Los autores concluyeron considerando al test de carrera libre como una herramienta adecuada para identificar y diagnosticar al deportista con AIE. Por el



contrario no consideraron al medidor de PEF adecuado. Con respecto al cuestionario lo consideran con un alto VPN, pero creen debe desarrollarse algo más antes de utilizarlo como método único de cribado.

En el año **2002**, *Drobnic y col* (110), muestran los datos de prevalencia de asma y uso de broncodilatadores entre deportistas de la élite nacional española, incluyendo los datos de componentes de los principales equipos de las ligas profesionales españolas y miembros de las selecciones nacionales que entrenaban en el Centro de alto rendimiento de San Cugat de Barcelona en el año 1999.

El estudio fue realizado mediante cuestionario con preguntas directas obre el consumo de fármacos y la presencia de antecedentes de asma.

Debido a la baja tasa de respuestas al cuestionario, los datos se refieren a los equipos de baloncesto y fútbol, en los deportes de equipo.

De los 14 equipos de baloncesto evaluados, contestaron 176 jugadores, mostrando *antecedentes de asma el 6,3%, síntomas respiratorios de asma un 2,8% y uso de broncodilatadores de forma regular el 2,3%.*

De los 10 equipos de fútbol evaluados, contestaron al cuestionario 215 sujetos, de los que el *3,7% eran asmáticos, el 1,4% tenían síntomas de asma y el 0,5% utilizaban broncodilatadores regularmente.*

Entre los deportistas de las selecciones nacionales que entrenaban en el CAR de San Cugat, el *8% presentaban diagnóstico previo de asma y el 7% utilizaban broncodilatadores asiduamente.*

La distribución de los *asmáticos* por especialidades deportivas afectó principalmente a los deportistas del medio acuático: *nadadores (25%) y jugadores de waterpolo (17%).* Los jugadores de *voleibol* mostraron una prevalencia de asma del *15%.*

Entre los deportistas el *uso de broncodilatadores* de forma regular fue más frecuente en los *nadadores (19%), jugadores de voleibol (15%), deportistas de taekwondo (10%) y jugadores de waterpolo (9%).*

Los autores concluyeron diciendo que los jugadores profesionales de fútbol y baloncesto mostraron tasas de prevalencia de asma similares a los de la población general española.

Igualmente destacan una mayor prevalencia de asma en los deportistas de la élite nacional, principalmente en algunas especialidades deportivas, similar a los relatados recientemente para otros deportistas de élite como los encontrados en las selecciones olímpicas australiana y americana.

Los datos fueron ligeramente superiores a los descritos por el mismo autor entre los deportistas españoles participantes en los JJOO de Barcelona 1992 (7-8% vs 4,4%).

En el estudio publicado en **2003** por *Languedau y col* (111), estudiaron la prevalencia de asma, HRB y BIE en los deportistas comparándolos con la población general.

Los autores mostraron que la prevalencia de HRB y BIE detectados con pruebas objetivas de provocación y función respiratoria, era superior a la obtenida mediante cuestionarios de síntomas y/o antecedentes de asma diagnosticada por su médico. Esto era más notable en el grupo de deportistas que en la población general.

Las razones para esta diferencia, la atribuyen a dos hechos. El primero relacionado con una baja percepción, por los deportistas, de las sensaciones nociceptivas que generan síntomas respiratorios relacionados con el ejercicio repetido. La segunda por un fenómeno de tolerancia a los síntomas respiratorios, que suelen desarrollar los deportistas más entrenados.

Todo esto hace pensar que en el deportista existe una “HRB asintomática”, en la que, en ausencia de síntomas, subyace una inflamación y remodelado, que suele ser precursora de asma.

Como conclusión final, los autores, afirmaron que los deportistas muestran altas prevalencias de HRB y BIE asintomáticos, de difícil diagnóstico mediante cuestionarios y que exigen la realización de pruebas objetivas para su detección.

En **2003**, *Mannix y col* (112), pensaron que los deportistas aficionados, podrían tener las mismas tasas de prevalencia de AIE que los deportistas de alto nivel. Por ello

se plantearon conocer la prevalencia en un grupo de adultos que practicaban ejercicio de forma regular.

Seleccionaron a 212 adultos sin diagnóstico de asma conocida, y le sometieron a un test de HVE para determinar la HRB.

La HRB fue definida como una caída significativa en cualquiera de estos parámetros de función respiratoria: FEV<sub>1.0</sub>, FEF<sub>25-75%</sub> y PEF, considerando significativas las caídas del 10, 20 y 25% respectivamente, en los minutos 1, 5, 10 y 15 tras la provocación con HVE.

El 19% de los sujetos (41/212) resultaron positivos para HRB.

La mayoría fueron detectados por caídas en el FEF<sub>25-75%</sub> (68% de los positivos), seguidos de la caída en el PEF (66% de los positivos) y finalmente por caídas en el FEV<sub>1.0</sub> (49% de los positivos).

La conclusión final del estudio fue que la prevalencia de los sujetos que practican ejercicio regular, es alta y comparable con la de las poblaciones de la élite deportiva.

En el año **2004**, *Maiolo y col* (113), investigaron la presencia de asma y atopia en un grupo de deportistas que intentaban conseguir una plaza en el equipo olímpico italiano que acudiría a Sidney 2000.

En el estudio participaron 1060 deportistas, que fueron divididos en tres grupos por especialidades deportivas: anaeróbicos, aeróbico-anaeróbicos y aeróbicos.

Los deportistas contestaron a un cuestionario similar al del ISAAC, pero con ciertas modificaciones. Aquellos que relataron asma o síntomas asmáticos tipo “pitos”, realizaron pruebas de función pulmonar.

Tras el cuestionario, un 15% de los deportistas confesaron sufrir síntomas tipo “pitos” o tener asma conocida, siendo más común entre los deportistas pertenecientes al grupo de actividades aeróbicas.

Los autores concluyeron que la presencia de pitos o asma conocida fue más alta en un grupo de deportistas que en la población general, mostrando mayor prevalencia aquellos deportistas que participan en actividades deportivas principalmente aeróbicas.

En 2004, Mannix y col (114), teniendo en cuenta la mayor prevalencia de BIE entre los deportistas adultos (11-50%) comparada con la población general (7-11%), se plantearon el estudio de la prevalencia de BIE en una población de deportistas adolescentes, dato que estaba insuficientemente precisado en la literatura.

Para tal fin realizaron un test de HVE en 79 de 343 deportistas universitarios y definieron la HRB por una caída del 10, 20 ó 25% del FEV<sub>1.0</sub>; FEF<sub>25-75%</sub> o PEF, en los minutos 1, 5, 10 ó 15 de la recuperación tras HVE.

El 39% de los sujetos testados mostraron datos de HRB, encontrando una correlación predictiva de los datos demográficos. Así mostraron mayores caídas del FEV<sub>1.0</sub>, aquellos sujetos que llevaban más años entrenando y los que practicaban más días por semana. Además la mayoría de los estudiantes que resultaron positivos participaban en deportes de baja exigencia ventilatoria.

Los autores concluyeron que los deportistas adolescentes muestran igualmente una elevada prevalencia de BIE, la cual puede predecirse en base a los datos demográficos. Finalmente pensaron que el deportista con HRB realiza una selección natural del deporte en el que participa, eligiendo aquellos de menor exigencia ventilatoria.

En el año 2009, Millward y col (115), estudiaron la prevalencia de asma y AIE en grupo de 75 deportistas universitarios. Para ello les sometieron a un estudio que incluía historia clínica, test de HVE y determinación del NO espirado.

Los resultados mostraron que 16 sujetos utilizaban broncodilatadores de forma habitual. De ellos, el 20% fueron positivos tras la HVE, y un 80% resultaron negativos.

Los valores de F<sub>E</sub>NO fueron más elevados en el grupo que utilizaban broncodilatadores (24,32 ppb), y más bajos en el grupo que no usaba medicación alguna (16,75 ppb)

Los autores consideran necesario el uso de pruebas objetivas para para complementar el cribado de asma y AIE. Igualmente consideran que la F<sub>E</sub>NO puede ser de utilidad en la distinción de sujetos con BIE independiente de asma.

## C.2. PREVALENCIA EQUIPOS OLÍMPICOS:

Durante las décadas de los 70 y 80, los estudios epidemiológicos de Asma y AIE en deportistas, aprovecharon los grandes eventos deportivos (JJOO, Campeonatos del mundo, etc.) para valorar los datos en sujetos de alto rendimiento.

El equipo olímpico que, inicialmente, mostró mayor interés por conocer el número de afectados en sus expediciones, fue el equipo australiano, probablemente por la elevada prevalencia de alergia y asma en algunas zonas de ese país, y a raíz de la prohibición establecida para todos los fármacos simpaticomiméticos, con alguna excepción para ciertos  $\beta$ 2-Agonistas.

Fruto de ello, en **1984**, *Fitch y col* (116), publicaron los datos de prevalencia de asma en los componentes de los equipos olímpicos australianos que participaron en los *JJOO de Montreal 1976 y Moscú 1980*.

El número de *asmáticos* encontrados fue del 9,7% en *Montreal* y del 8,5% en *Moscú*.

En ese mismo estudio el porcentaje de *alérgicos* alcanzó el 20%.

Los autores recomiendan finalmente que se realice una revisión de la prohibición de los fármacos simpaticomiméticos. Ellos consideran que muchos alérgicos y asmáticos, pueden incurrir en el uso involuntario de dichos fármacos, pues son de fácil adquisición y están presentes en combinaciones. Por otro lado, no representan una gran ventaja en el rendimiento deportivo para ellos.

Los norteamericanos también mostraron interés por el tema. Así, en **1986**, *Voy y col* (117), publicaron los datos de prevalencia de AIE entre los deportistas olímpicos de su país que participaron en los *JJOO de Los Ángeles 1984*.

Del conjunto de participantes, 597 deportistas, 67, es decir un 11,2%, presentaban *antecedentes de asma o BIE*.

Tras un trabajo de coordinación entre diferentes asociaciones científicas y deportivas con los médicos deportivos y los deportistas, se prescribieron las medicaciones permitidas por la Comisión médica del IOC.

Finalmente, los deportistas afectados por este problema y adecuadamente tratados, consiguieron 41 medallas, durante los JJOO de 1984. De ellas 15 fueron de oro, 21 de plata y 5 de bronce.

Este hecho fue difundido, y considerado un ejemplo a seguir, para que los niños asmáticos y alérgicos participen en actividades deportivas, con la esperanza y el convencimiento, de que si son bien tratados pueden rendir al más alto nivel, incluso competitivo.

En **1988**, Pierson y col (118), publicaron los mismos datos del equipo americano que participó en los XXIII JJOO de verano de los Ángeles 1984. La publicación se hizo en otra revista de asma y alergia.

Del mismo modo que lo hizo Voy y col, los autores destacaron el 11,2% de prevalencia de este problema, matizando una mayor presencia en aquellos deportistas que participaban en especialidades de resistencia aeróbica.

La conclusión o moraleja final fue la misma: “*a pesar de la enfermedad, muchos deportistas con asma pueden conseguir las más altas cotas de rendimiento deportivo, incluso a nivel de la élite mundial*”.

Por todo ello, aconsejaron que los jóvenes con asma no debieran dejar de pensar y practicar deporte, con el convencimiento de que, con una medicación adecuada, pueden alcanzar el éxito deportivo.

En el año **1994**, Drobnic y col (119), publicó los datos de prevalencia de asma entre los deportistas españoles que participaron en los JJOO de Barcelona 1992.

En base a sus resultados extrapolaron una tasa de prevalencia de asma del 4,4%.

En **1998** Weiler y col (120), publican los resultados del estudio realizado en los JJOO de Atlanta de 1996.

Los autores se plantearon conocer el número de participantes del equipo olímpico americano que presentaban HHCC de asma, valorar la distribución por deportes, y conocer si esto afectaba o no al rendimiento deportivo.

Para la obtención de estos datos utilizaron un cuestionario diseñado por el US Olympic Committee (USOC), similar al de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, que recogía las respuestas a 60 preguntas sobre antecedentes personales de enfermedad, síntomas o uso de medicamentos.

Analizando detenidamente los resultados de la encuesta, encontraron que un 15,3% de los deportistas tenían un *diagnóstico previo de asma* y que hasta un 13,9% de ellos habían utilizado *medicación antiasmática* en alguna ocasión.

Con estos antecedentes, los autores describen que un 16,7% de los deportistas pueden considerarse cumplidores del criterio “*asma genérica*”, pues presentan: diagnóstico previo de asma, uso de medicación antiasmática o ambos.

Con datos del cuestionario, establecieron que un 10,4% de los deportistas podían considerarse dentro del criterio de “*asma actual*”, pues utilizaban o había utilizado con regularidad medicación antiasmática en las últimas fechas.

Por otro lado, detectaron que un 3,4% de atletas mostraba en este momento *síntomas asmáticos*.

Incorporando este último grupo a los asmáticos genéricos, afirmaron que hasta un 20,1% de deportistas tenían *problemas relacionados con el asma*.

En este mismo estudio, utilizando los criterios de extrapolación que estableció Weiler (71) se calculó que hasta el 23,7% de los participantes podían desarrollar AIE.

En cuanto a la *distribución por deportes*, los participantes más afectados fueron, los *ciclistas y ciclistas de montaña* (45-50%), seguidos por los *nadadores* (29,6%) y *remeros* (25,3%). Por el contrario, no hubo ningún afectado entre los deportistas de halterofilia ni entre los saltadores.

En cuanto al rendimiento apreciaron que muchos de los deportistas con padecimiento asmático, fueron capaces de alcanzar el podio en sus pruebas. Un 29,9% de los asmáticos y un 32,9% de los asmáticos activos obtuvieron alguna medalla.

Los autores concluyeron diciendo que el asma fue más prevalente en los deportistas que participaron en estos JJOO de Atlanta, que en los participantes de los JJOO de 1984 y que en la población general.

En estas primeras etapas, el problema principal de los estudios realizados, fue que se basaron exclusivamente en cuestionarios, y no fueron verificados con ningún test de provocación ni otras pruebas objetivas.

Por ello en la década siguiente, utilizando colectivos pertenecientes igualmente a la élite (equipos nacionales que acudían a grandes eventos deportivos), se mejoró el diseño de los estudios epidemiológicos realizados, mostrando resultados más fiables que dieron una idea más clara de la situación actual.

Recientemente, en **2003**, *Anderson y col* (121) publicaron el análisis de los datos objetivos remitidos al IOC, para solicitar la autorización del uso de fármacos inhalados ( $\beta$ 2-Agonistas) en los deportistas que participaron en los *JJOO de invierno de Salt Lake City 2002*.

Este estudio se planteó como consecuencia del incremento progresivo del número y porcentaje de deportistas que notificaban la utilización de estos fármacos en los últimos acontecimientos olímpicos.

Las cifras de utilización y notificación, ascendieron desde el 1,7% de solicitudes en los JJOO de los Angeles 1984, hasta el 5,5%, en los JJOO de Sydney 2000.

En la misma línea, la Comisión médica del COI consideró como pruebas objetivas válidas, para la “autorización del uso terapéutico” (AUT) de ciertos fármacos las siguientes:

- a) Incremento  $\geq 12\%$  en el  $FEV_{1,0}$  tras broncodilatador
- b) Reducción  $\geq 10\%$  en el  $FEV_{1,0}$  tras ejercicio o HVE
- c)  $PD_{20\text{-metacolina o histamina}} < 2 \text{ mg/mL o } 13,2 \text{ mg/mL}$  (en los que reciben corticoterapia de 3 meses).

Con estos criterios en la mano, los autores de este trabajo encontraron que 147 de las 165 solicitudes, es decir el 89% aportaron alguna de las evidencias exigidas.



De todos los deportistas participantes, 130, es decir el 5,2%, presentaron solicitudes que fueron aprobadas, considerando a estos *sujetos asmáticos con autorización para el uso terapéutico*.

En **2005**, *Dickinson y col* (122), publicaron un artículo cuyo objetivo era comparar la prevalencia asma en los deportistas de los equipos olímpicos británicos que participaron en los JJOO del Sidney 2000 y Atenas 2004.

Para ello fueron evaluados los cuestionarios clínicos de los deportistas británicos que acudieron a los JJOO de Sidney. Igualmente se evaluaron 271 deportistas del equipo inglés que acudió a los JJOO de Atenas, considerando asmático a todo aquel que resultó positivo tras un test de provocación o broncodilatación, tal como describe la Comisión Médica del CIO.

Con estos datos y criterios, la *prevalencia de asma* fue del 21,2% en los JJOO de Sidney, y del 20,7%, para participantes en Atenas 2004.

Entre los participantes de Atenas 2004, de los 62 deportistas con diagnóstico previo de asma, 13, es decir el 21,0%, resultaron negativos en los test realizados (falso negativo del test o falso positivo del cuestionario).

Por el contrario, 7 de los no diagnosticados de asma resultaron positivos en los test practicados (falso positivo del test o falso negativo de los cuestionarios).

Los autores concluyeron que la prevalencia de asma entre los deportistas británicos se mantuvo invariable entre el 2000 y 2004. También afirmaron que el cribado de asma mediante test de provocación es de utilidad para los deportistas que participan en los principales eventos deportivos.

En **2006**, *Anderson y col* (123), publicaron un trabajo en el que trataron de establecer el porcentaje de deportistas asmáticos que acudieron a los JJOO de Atenas 2004.

Para ello se basaron en las solicitudes de autorización para el uso de  $\beta$ 2-agonistas y en los resultados de los test objetivos de asma y/o broncoconstricción inducida por ejercicio, que aportaron.

Tras analizar los datos de los test de provocación realizados, encontraron que de los 10.653 deportistas participantes, el 4,2% fueron *autorizados para utilizar  $\beta$ 2-agonistas inhalados*, por tanto asmáticos con derecho a uso terapéutico, siendo rechazados el 0,4%.

La tasa de sujetos autorizados, fue un 26% inferior al número de sujetos que notificaron asma en los JJOO del año 2000, celebrados en Sidney. Esta reducción se produjo especialmente en los equipos de USA, Nueva Zelanda, Australia y Canadá, particularmente en las especialidades de triatlón y natación.

Los autores concluyeron diciendo que los test objetivos ayudan a reducir el número de deportistas rechazados/excluidos, contribuyendo, además, a la información clínica, para que los deportistas y profesionales sanitarios puedan manejar más eficientemente este problema.

En el mismo año **2006**, *Fitch y col* (33), publican algunas conclusiones sobre la prevalencia de asma y AIE, y sobre el uso de  $\beta$ 2-agonistas, entre los deportistas que participaron en los JJOO de los últimos 12 años, Turín 2006, Atenas 2004, Sidney 2000, Atlanta 1996.

Realizaron una reflexión sobre los efectos de los  $\beta$ 2-agonistas inhalados en la salud de los deportistas. Además de poner de relieve sus efectos anabólicos, destacaron el notable incremento de la utilización entre los deportistas. Este sobreuso, es más frecuente en algunos países con alta prevalencia de asma, y entre la élite de determinadas especialidades deportivas, particularmente las de fuerza/potencia.

Entre los deportistas de invierno, la edad de comienzo del Asma/AIE podría ser atípica. De los 193 participantes en los JJOO de invierno de 2006, que cumplían criterios objetivos dictados por la comisión médica del COI, sólo el 32,1% había tenido asma en la infancia, y el 48,7% había comenzado esta enfermedad por encima de los 20 años.

Los autores especulan sobre la idea, de que los años de entrenamiento de resistencia intenso, puedan condicionar un incremento de la HRB y consecuentemente asma.

En el año **2008**, *Li y col* (124) publican un estudio/previsión sobre el impacto que las enfermedades respiratorias y alérgicas podrían tener en los JJOO de Pekín.

De los 10.000 sujetos que acudirían a los Juegos, entre deportistas y acompañantes, calcularon que un 20% (2.000 individuos), presentarían problemas de alergia respiratoria.

Por ello recomendaron monitorizar los niveles de polen, pues podrían alcanzar los 307.000 granos/1000 m<sup>3</sup> en esa época de agosto.

También aconsejaron monitorizar los niveles de contaminación, pues aunque los niveles de TSP y SO<sub>2</sub> habían descendido en la última década, los de NO se habían incrementado como consecuencia del aumento de vehículos a motor.

En este mismo estudio, los autores revisaron la prevalencia de asma en los deportistas olímpicos, tanto de verano como de invierno. Concluyen que hay un claro incremento en los últimos años, probablemente como consecuencia de mayores volúmenes de entrenamiento y/o ambientes de entrenamiento/competición más agresivos (aire frío, alergenitos, polución, polvo).

### C.3. DEPORTES INVIERNO:

Debido a la fisiopatología de esta enfermedad, el grupo de deportistas de invierno siempre fue objeto de especial atención. Los estudios epidemiológicos en deportes de invierno mostraron alta incidencia del AIE entre sus deportistas.

En 1993, *Larsson y col* (125), se plantearon un estudio transversal en invierno y en verano, para conocer la prevalencia de asma entre los esquiadores de fondo del equipo nacional sueco, compararla con los no esquiadores y monitorizar los cambios que se producían durante el año.

Para ello utilizaron una muestra compuesta de 42 esquiadores de la élite sueca y 29 controles no esquiadores, a los que sometieron a cuestionarios de síntomas, tests de función pulmonar y de provocación con metacolina.

Los autores establecieron la presencia de “asma” en aquellos esquiadores que mostraban  $\geq$  de 2 síntomas típicos de asma e HRB.

Los resultados mostraron que los *síntomas de asma y la HRB* eran significativamente más elevados en el grupo de esquiadores de fondo comparados con el grupo control.

Así el 54,7% (23/42) de los deportistas de invierno estudiados presentaban “asma”, prevalencia significativamente más alta en el grupo de esquiadores que en el grupo control. .

Además se observó que el 35,7% (15/42) de los esquiadores utilizaban *fármacos* antiasmáticos de forma regular.

Con estos datos, los autores establecieron que la prevalencia de “asma activa” en el grupo de esquiadores alcanzó el 79% (33/42), datos consistentes con los ya publicados, que hablaban de una posibilidad de AIE superior al 50% en los esquiadores de fondo.

Por el contrario, tan sólo 1 sujeto del grupo control, mostró síntomas de asma e HRB, y ninguno utilizaba fármacos antiasmáticos de forma regular.

Los autores concluyeron que el asma, los síntomas de asma, la HRB, y el riesgo de AIE, son mucho más frecuentes en el grupo de esquiadores de fondo que en la población general y deportiva de no esquiadores.

La explicación estaría en que los esquiadores de fondo, entrenan con altísima intensidad a bajas temperaturas, exigiendo respirar grandes volúmenes de aire frío.

En 1994 Heir y Oseid (126), publicaron los resultados de un estudio realizado con esquiadores de fondo noruegos.

Los autores, utilizaron cuestionarios que incluían preguntas sobre diagnóstico previo asma y/o síntomas relacionados con esta enfermedad.

Encontraron que, entre los esquiadores un 14% tenía *antecedentes de asma* conocida, mientras que en el grupo control tan sólo aparecía un 5% de diagnosticados con asma.

La presencia de *síntomas respiratorios* sugerentes de asma apareció en el 86% de los esquiadores de fondo y tan sólo en el 25% del grupo control.

Los autores concluyeron en la gran importancia que puede tener el esquí de fondo, como deporte, en la prevalencia del asma y AIE.

En 1996, Sue-Chu y col (127), intentaron evaluar la prevalencia de asma entre 171 esquiadores jóvenes esquiadores de fondo de la élite noruega (n = 118) y sueca (n = 53).

Para ello realizaron un estudio en Trondelag (Noruega) y Jamtland (Suecia), dos regiones con climas invernales diferenciados, siendo más frío y seco en la segunda.

Utilizaron cuestionario de síntomas de asma, espirometría y test de provocación con metacolina.

Tras el cuestionario los autores detectaron una prevalencia significativamente más alta ( $p < 0,001$ ), del *antecedente de asma* diagnosticada por un médico, entre los deportistas suecos (42%) que los noruegos (12%).

La prevalencia de *síntomas relacionados con asma* fue, también, significativamente más alta ( $p < 0,001$ ), entre los esquiadores suecos (51%) que en los noruegos (46%).

La presencia de HRB a metacolina fue, igualmente más elevada entre los deportistas suecos (43%) que en los noruegos (14%).

Los autores concluyeron que la prevalencia de HRB y asma, es muy elevada entre los esquiadores de fondo, y especialmente en aquellos que entrenan o compiten en los ambientes más fríos. Con estos datos, los autores, proponen este deporte como un factor de riesgo en el desarrollo del asma, siendo potenciado, a su vez, por el ambiente más frío y seco.

En 1996, Provost-Craig y col (128), investigaron la incidencia de BIE en patinadores artísticos de hielo.

Utilizaron 100 patinadores de competición, a los que sometieron a pruebas de función pulmonar, estableciendo como criterio diagnóstico, una caída  $\geq 10\%$  de los valores de FEV<sub>1.0</sub> post-ejercicio, en relación a los valores pre-ejercicio.

El resultado mostró una incidencia del 30%, señalando la importancia de la educación y cribado de BIE en los sujetos que participan en actividades físicas de gran demanda, especialmente cuando se trata de deportes de invierno.

En 1996, Mannix y col (129), teniendo en cuenta que muchos deportistas, especialmente los que ejercitan a bajas temperaturas, muestran BIE, estudiaron la prevalencia de este problema, en una muestra de 124 patinadores artísticos de hielo, con edades comprendidas entre 11 y 30 años.

Para ello, les sometieron a un test de campo, mediante un programa de entrenamiento con rutinas de patinaje a bajas temperaturas, y evaluaron los cambios espirométricos en los minutos: 0 a 1, 5, 10, y 15, tras finalizado el mismo.

Considerando positiva una caída de los valores de FEV<sub>1.0</sub> basales  $\geq 10\%$ , encontraron BIE en 43 patinadores (35%), mientras que el resto de ellos, 81 (65%), permanecieron relativamente estables.

Caídas del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ , aparecieron hasta en 19 sujetos, lo que representa el 16% de la muestra estudiada.

Los autores concluyeron que la prevalencia de BIE entre estos deportistas de invierno, es mayor que en otras especialidades deportivas y muy superior a la población general. Este dato hace aconsejable un cribado específico para BIE en estas poblaciones deportivas y un seguimiento terapéutico adecuado, en todos los afectados.

En el año **1998**, *Sandsund y col* (130) estudiaron el efecto sobre el rendimiento, de la exposición a temperaturas ambientes de  $-15$  a  $-23$  °C, en un grupo de élite de esquiadores de fondo no asmáticos.

Para ello contaron con la participación de 8 esquiadores de fondo de élite, con consumos de oxígeno demostrados de  $> 70$  ml/kg/min.

A todos los participantes se les determinó el  $VO_2$ , FC, concentración de lactato [La], y tiempo de ejercicio, a nivel submáximo y máximo de un test de esfuerzo realizado en una habitación climatizada.

Igualmente fue valorada la función respiratoria inmediatamente antes de comenzar el calentamiento y a la finalización del protocolo de ejercicio.

Los resultados obtenidos sobre el  $VO_{2\text{ submáximo}}$  y la  $[La]_{\text{submáximo}}$ , en las dos intensidades mas altas del test, fueron significativamente más altos a  $-15$  que a  $-23$ °C.

El tiempo de esfuerzo fue más corto en los test realizados en ambiente más frío.

Por el contrario, no encontraron diferencias significativas en el valor del  $VO_{2\text{ pico}}$ , a ambas temperaturas ambientales.

Según estos datos, los autores concluyeron que el estrés del ejercicio es superior en intensidades submáximas, cuando se ejecuta a temperaturas frías.

En el año **1998**, *Leuppi y col* (131), estudiaron la prevalencia de asma en un equipo de élite de jugadores de hielo del Ice Hockey Club Chur, comparándolo con un equipo de pelota del Rot-Weiss Chur y con la población general suiza.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado para el estudio, el cual fue aprobado por el Comité local de ética.

Los participantes respondieron a una parte del cuestionario validado SAPALADIA (132) para detectar antecedentes de asma o alergia, compuesto de 25 preguntas. El cuestionario consideró “*antecedente de asma*” cuando un paciente respondió afirmativamente a ambas, de las siguientes cuestiones: ¿Ha tenido alguna vez asma?; ¿Este diagnóstico ha sido confirmado por su doctor?

Los sujetos fueron sometidos a un estudio espirométrico con determinación del FEV<sub>1.0</sub> y la FVC.

Igualmente fueron valorados con un test de provocación con metacolina para evaluar la HRB, siguiendo la metodología del grupo alemán sobre test de provocación (133).

Los sujetos fueron evaluados mediante un test de provocación con ejercicio de 8 minutos de duración, realizando carrera libre o patinaje sobre hielo libre, en ambos pabellones cerrados. Todos superaron el 80% de su FC<sub>máx</sub>. Finalizada la misma se realizaron espirometrías en los minutos 0, 5, 10, 20 y 30 de la recuperación.

Los jugadores de hockey hielo mostraron una HRB (34,6%), significativamente superior ( $p < 0,05$ ), que los jugadores de pelota (20,8%), y que la población general.

En el mismo sentido, la “PD<sub>20 metacolina</sub>”, fue significativamente menor ( $p = 0,001$ ) en los jugadores de hockey hielo (0,52 mg), que en los jugadores de pelota (1,64 mg).

El diagnóstico de “*asma*” fue definido por la combinación de HRB con una respuesta positiva a dos de las principales cuestiones SAPALADIA.

El diagnóstico de “*asma*” tendió a ser más prevalente en los jugadores de hockey hielo (19,2%) que en los de pelota (4,2%), con significación estadística para los valores porcentuales ( $p < 0,05$ ), pero no significativa en los valores absolutos.

La presencia de “*BIE*” fue detectada en el 11,5% (3/26) de los jugadores de hockey hielo, mientras solo apareció en el 4,1% (1/24) de los jugadores de pelota, no existiendo diferencia estadísticamente significativa.

En conclusión, los autores consideran que la HRB es más común entre los jugadores de hockey hielo que en los de pelota y que en la población general suiza. Igualmente consideran que el ejercicio intenso, a bajas temperaturas, puede ser un factor



de riesgo para incrementar la prevalencia y severidad de asma e HRB, particularmente en los jugadores de hockey hielo.

En 1999, Sue-Chu y col (134) estudiaron la presencia de HRB y la  $F_{E}NO$ , dos marcadores de inflamación asmática de las vías respiratorias, en dos poblaciones de esquiadores no fumadores y de asmáticos.

La “HRB a AMPc” estuvo presente en el 28% de los esquiadores con síntomas de asma, en el 40% de esquiadores con asma no tratada y en el 71% de los esquiadores asmáticos tratados con corticoides.

Aunque no se encontró diferencia significativa en la HRB a metacolina de los tres grupos, si se encontró en la HRB al AMPc, que aumentó en intensidad en los asmáticos y más aún en los asmáticos tratados con respecto a los no asmáticos con síntomas de asma durante el ejercicio.

Los valores de “NO espirado” no fueron diferentes entre los sujetos con síntomas de asma durante el ejercicio (6,5 ppb) que en un grupo de controles sanos no atópicos (5,2 ppb).

Sin embargo, los valores de NO espirado fueron significativamente ( $p < 0,01$ ) más elevados (triple) en un grupo de asmáticos intermitentes ligeros (19,2 ppb) que en los esquiadores no asmáticos.

Cuando evaluaron la influencia de la *atopia*, encontraron que la  $F_{E}NO$  fue 2 veces más elevada en el grupo de esquiadores atópicos que los no atópicos, valor que se multiplicó por 4 en el grupo de asmáticos atópicos con respecto a los no atópicos.

Los autores finalizaron afirmando que el NO espirado es más útil como marcador de *atopia* que de inflamación en este grupo de esquiadores. Igualmente pensaron que el modelo de asma en los esquiadores no se relaciona demasiado con la preactivación de los mastocitos de la mucosa, pues la HRB al AMPc fue escasa.

En el año 2000, Weiler y col (135) publicaron los resultados de uno de los estudios realizados con los miembros del equipo americano que participó en los *JJOJ de Nagano 1998*.

Como hasta el momento no existían datos publicados sobre los equipos USA que participaron en los juegos de invierno, los autores se plantearon como objetivo inicial conocer cuantos deportistas americanos, de los que acudieron a estos JJOO, presentaban antecedentes de asma, tenían síntomas típicos de esta enfermedad, o confesaban utilizar medicación antiasmática.

Para ello se utilizaron cuestionarios que incluían preguntas sobre enfermedades alérgicas y respiratorias, útiles en la detección del asma y AIE.

Los resultados mostraron que 43/196 (21,9%) de los encuestados mostraban, ya, un *diagnóstico de asma, realizado por un médico*; 36/196 (18,4%), habían utilizado *medicación para su asma en el pasado*; 34/196 (17,4%) *utilizaban esa medicación de forma regular en el momento de cumplimentar el cuestionario*; y 44/196 (22,4%), *tenían diagnóstico de asma y además utilizaban una medicación para su control*. Estos últimos fueron considerados “auténticos asmáticos o asma activa” por los autores.

Algunas *especialidades deportivas* mostraron prevalencias de “*asma activa*” elevadas, alcanzando hasta el 60,7% en deportes como: el esquí de fondo, la nórdica combinada, y los eventos de corta duración.

Sin embargo, otras especialidades como el bobsleigh, el biatlón, salto de esquí, etc. mostraron prevalencias muy bajas, promediando el 2,8%.

También hubo especialidades intermedias con valores del 24%, entre las cuales se encontraba el patinaje artístico, el snow, el esquí alpino, etc.

Los autores concluyeron afirmando que las tasas de prevalencia de asma son más elevadas entre los deportistas de invierno que los de verano, y que hay especialidades deportivas de mayor riesgo, relacionadas sobre todo con el ambiente donde se desempeñan.

En el año 2000, *Wilber y col* (136) publicaron los resultados del estudio realizado con los participantes de estos *JJOO de Nagano 1998*, para determinar, igualmente, la prevalencia de BIE en los deportistas del equipo americano.

La determinación del BIE fue realizado mediante un test de provocación en campo/competición, aprovechando cualquier evento previo a los JJOO (fase de

clasificación, campeonato del mundo, copa del mundo, campeonato nacional, etc.) o simulando una competición (control de tiempo, etc).

El test incluyó, como es habitual, determinaciones espirométricas, en los minutos que siguen a la finalización del esfuerzo, en este caso minutos 5, 10 y 15 post-ejercicio.

El diagnóstico de BIE fue considerado cuando el  $FEV_{1.0}$ , descendió  $\geq 10\%$  sobre los valores pre-ejercicio.

Los resultados mostraron una incidencia media de “BIE”, independiente del sexo y la especialidad deportiva del 23%, con un rango entre el 18-26%.

Teniendo en cuenta las especialidades deportivas, la mayor incidencia de BIE se encontró en los *esquiadores de fondo*, que alcanzaron un 50%, siendo más elevada entre las mujeres (57%) que en los hombres (43%), de esta especialidad.

Fue curioso el alto porcentaje de *patinadores de velocidad* que mostraron BIE, afectando al 43%.

Hubo especialidades deportivas como el hockey, el patinaje artístico o la combinada nórdica, que mostraron prevalencias inferiores al 20%.

Igualmente curioso fue el dato de los participantes en biatlón, que mostraron una prevalencia nula de BIE, quizás justificada por la situación ambiental y climática de los días en que se desarrolló la valoración/competición.

Si incluimos los datos de todas las especialidades deportivas, las *mujeres* mostraron una incidencia del 26%, mientras que los *hombres* tan solo alcanzaron el 18%, dato congruente con lo relatado por Weiler y col (120), que encontraron un 20% de mujeres afectadas contra un 14% de hombres. Estos datos se confirmaron en cada una de las especialidades deportivas, salvo el biatlón, que mostraron nula incidencia en ambos sexos.

Los autores concluyeron destacando la elevada prevalencia de BIE entre los deportistas de invierno, afectando casi a uno de cada cuatro participantes. Resaltaron igualmente la mayor prevalencia entre los *esquiadores de fondo* y las mujeres. Finalmente estuvieron de acuerdo en que los deportistas afectos por esta enfermedad pueden competir al más alto nivel, alcanzando incluso medallas de oro, plata y bronce.

En 2001, *Rundell y col* (73), estudiando el valor predictivo de los cuestionarios de síntomas en relación a un test de provocación con ejercicio, relataron datos de prevalencia que no difieren de los ya mostrados.

Los autores utilizaron una muestra de 158 deportistas de invierno de élite, 78 olímpicos y 49 pertenecientes a los equipos que acudieron a los campeonatos del mundo y 31 de las selecciones nacionales de los distintos deportes.

Todos, firmaron un consentimiento informado, respondieron a un cuestionario sobre síntomas de AIE (tos, pitos, disnea, y producción de moco), y fueron sometieron a un test de provocación con ejercicio en campo.

A todos los participantes se les determinó su función pulmonar mediante espirometría antes y en los minutos 5, 10 y 15 de finalizado el test de esfuerzo en campo.

Con los resultados obtenidos en la prueba de provocación con ejercicio, se clasificaron a los sujetos en 3 grupos: A) “Positivo” (PFT+): a todo sujeto con descensos del  $FEV_{1,0} \geq 10\%$ . B) “Bordeline” (PFT-B) a todo sujeto con descensos  $\geq 7\%$  pero  $< 10\%$ . C) “Normal” (PFT-N) a todo sujeto con descensos  $< 6,5\%$ .

Los *resultados espirométricos basales* fueron superiores a los valores de referencia en todos los grupos, sin detectar diferencias significativas entre los miembros de cada grupo.

Analizando la presencia de *síntomas de AIE*, se observó que la presencia de “tos” fue significativamente más alta ( $p < 0,05$ ) en el grupo PFT+ que en los otros dos grupos. Además todos los sujetos PFT+ que declararon síntomas, tenían tos como uno de ellos. Igualmente la tos fue el síntoma significativamente más frecuente ( $p < 0,05$ ) en la recuperación del ejercicio.

No se encontraron otros datos significativos en cuanto a sintomatología.

Los autores consideran que el cuestionario puede ser de utilidad en estudios epidemiológicos, cuando se presentan  $\geq 2$  síntomas, pero no tienen la especificidad suficiente para el diagnóstico.

Con esta idea, se hizo hincapié en los datos más objetivos. Así se apreció que de todos los sujetos estudiados, el 26,5 % mostraron *caídas del  $FEV_{1,0}$  post-ejercicio  $\geq 10\%$* .

Aunque el 29% del total de los deportistas estudiados mostraban  $\geq 2$  síntomas, los autores remarcaron que este porcentaje se elevó al 44% en el grupo PFT+, dato significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que el 22% correspondiente al grupo PFT-N.

Sin embargo si analizamos a toda la población que muestra síntomas, no se encontró gran diferencia entre los grupos, pues aparecieron un 39% en los PFT + y en un 41% de los casos PFT-N.

Esto sugiere que el diagnóstico basado exclusivamente en síntomas no es más seguro que una “moneda al aire”. Por esto, el diagnóstico debe incluir, siempre, un test de provocación con ejercicio en condiciones específicas, junto con una buena HHCC de síntomas asmáticos.

La conclusión final de los autores fue que existe una elevada prevalencia de BIE en deportistas que entrenan en ambientes fríos, pero que el cuestionario de síntomas no parece apropiado en los deportistas de élite, sino que necesitan además test de función pulmonar y de provocación con ejercicio.

En el año **2001**, *Thole y col* (137), estudiaron la prevalencia de BIE en un grupo de 118 estudiantes del sur de California, que practicaban esquí de fondo y entrenaban y competían durante el año 1999.

Los deportistas firmaron su consentimiento y respondieron a un cuestionario de 16 preguntas sobre síntomas y medicación de alergia y respiratorio, similar al utilizado por el USOC y desarrollado en la American Academy of Allergy and Immunology (120).

Posteriormente, fueron sometidos a un test de esfuerzo de 2000 metros de carrera libre a elevada intensidad. La distancia fue calculada para conseguir, tanto en hombres como mujeres, un esfuerzo entre 6-8 minutos al 85% de la FCM.

Se determinaron las condiciones ambientales, el PEF en reposo, y en los minutos: 2, 5, 10 y 30 de la recuperación.

Analizando el cuestionario, tan solo 4 de los 118 (3,3%) deportistas estudiados mostraron datos positivos de asma o BIE y tomaban habitualmente medicación para asma (corticoides y/o  $\beta 2$  Agonistas inhalados). De ellos, 3 sujetos, estaban bien

controlados y no mostraron caídas en el PEF tras el esfuerzo, mientras que el otro, sí presentó caídas significativas del PEF tras el test.

Sin embargo, tras el test de provocación, 16 de 114 sujetos (14%), mostraron datos de positividad para BIE. De estos, el 81,2% mostró al menos un síntoma de asma o AIE en los cuestionarios.

Tras el test de provocación, 98 de 114 sujetos resultaron negativos para el mismo. De estos, el 50% mostraron algún síntoma de asma o AIE en los cuestionarios.

La conclusión final de este trabajo, además del dato de prevalencia del 14% para HRB, sugiere que los cuestionarios no mostraron una buena correlación con el test de provocación. Los autores piensan que puede deberse a un escaso reconocimiento de los síntomas de asma por parte de los deportistas, que no acudirían a los servicios sanitarios para corroborar el diagnóstico.

En el año **2002**, *Rundell y col* (35), estudiaron, como ya lo hiciera en el año 2000, Wilber y col (136), la prevalencia de BIE en el conjunto de los deportistas olímpicos de invierno, participantes en los *JJOO de 1998 celebrados en Nagano*.

Además de aportar los datos de prevalencia, los autores realizaron una profunda reflexión recordando que el BIE afecta fundamentalmente a los deportistas que desempeñan su actividad con alta tasa de ventilación en ambientes externos (fríos, secos), o internos (altamente polucionados), tal como sucede en determinadas especialidades deportivas de los JJOO de invierno.

En el artículo publicado recuerdan hechos fisiopatológicos de interés en estos deportistas. Cuando el sujeto es incapaz de reponer la temperatura y el agua perdida por las vías respiratorias durante el proceso hiperventilatorio, sufre cambios de osmolalidad que estimula la liberación de mediadores inflamatorios que generan broncoespasmo. Este puede, todavía, ser exacerbado por la inflamación y el remodelado de la vía respiratoria.

Los autores consideran que aunque los síntomas y la exploración física son parcialmente efectivos en el cribado del BIE, es necesario realizar medidas objetivas de función pulmonar para conseguir un diagnóstico seguro y fiable.

El diagnóstico debe incluir medidas basales de función pulmonar, seguidas de un test de provocación bronquial adecuado, que incluya valoraciones funcionales respiratorias tras un ejercicio de alta intensidad realizado en aire seco.

El criterio diagnóstico de BIE, se establece, tras una caída del  $FEV_{1.0} \geq 10\%$ .

En el año **2003**, *Lumme y col* (138), estudiaron la prevalencia de síntomas respiratorios e HRB en jugadores de hockey hielo.

Para ello evaluaron a 88 jugadores de hielo de alto nivel, y contaron con un grupo control de 47 sujetos.

Todos ellos fueron sometidos a prick test cutáneos, espirometría de reposo y test de provocación con histamina. Además se obtuvieron muestras de esputo en 68 jugadores y 18 sujetos del grupo control.

Los sujetos estudiados mostraron *HRB* con un test de provocación con histamina positivo, en el 24% (21/88) de los jugadores y en el 15% (5/47) del grupo control.

Con estos datos y los obtenidos de la HHCC, observaron “asma actual/activa” en el 15% (13/88) de los jugadores y tan solo en el 2% (1/47) de los controles”.

El conjunto de los asmáticos conocidos junto con los sujetos con asma actual/activa, es decir “*asma total*”, alcanzó al 22% de los jugadores mientras tan sólo afectó al 4% de los sujetos del grupo control.

La *atopia* también fue más prevalente en el grupo de jugadores que en los controles, detectándose en el 58% de los deportistas, mientras que sólo apareció en el 36% de los sujetos control.

El *contaje de eosinófilos* (2,6% vs 0,2%) y *neutrófilos* (80,9% vs 29,9%) fue significativamente más alto en los jugadores de hockey hielo que en grupo control.

Los autores concluyeron diciendo que el asma es mucho más prevalente en la elite de los jugadores de hockey hielo que en el grupo control, mostrando signos de inflamación mixta (neutrófila y eosinófila). Todo esto puede justificarse por la inhalación de aire frío asociado con exposición los contaminantes del aire de pabellones de hielo, durante entrenamientos intensivos.

En el año **2004**, *Alaranta y col* (139), estudiaron el uso de antiasmáticos y la presencia de asma en un grupo de 494 deportistas olímpicos de los equipos nacionales de Finlandia, utilizando a su vez, un grupo control de 1504 jóvenes finlandeses.

446 deportistas rellenaron un cuestionario estructurado sobre asma, alergia, uso de medicación, características de su actividad deportiva y hábito de fumar.

El *antecedente de asma* fue mucho más frecuente en los deportistas que en los jóvenes del grupo control (13,9 vs 8,4%).

El *uso de medicación antiasmática* fue reconocido por el 9,6% de los deportistas contra un 4,2% del grupo control. En cuanto a los  $\beta$ -2 Agonistas inhalados, también se utilizaron más por los deportistas que por los sujetos del grupo control (7,4% vs 3,0%).

El uso de fármacos antiasmáticos fue similar entre los deportistas de invierno que los de verano (10,0 vs 9,4%).

Sin embargo tras aplicar los ajustes de edad, sexo y consumo de tabaco, el uso de cualquier medicación antiasmática mostró una OR de: 0,69 (0,17-2,92) para los deportistas de motor, 1,87 (0,85-4,11) para los deportistas de velocidad y potencia, 3,00 (1,68-5,37) en los participantes en deportes de equipo, y 4,16 (2,22-7,78) para los deportistas de resistencia.

Todos los deportistas que utilizaban medicación tenían un diagnóstico previo de asma.

Con este estudio, los autores confirmaron la mayor prevalencia de asma entre deportistas, especialmente de resistencia, pero no encontraron datos que indiquen sobreuso de medicación antiasmática.

En el año **2005**, *Pohjantahti y col* (140), compararon la prevalencia de BIE entre esquiadores de fondo y sujetos no deportistas.

Para ello contaron con un grupo de 20 esquiadores de fondo 18 sujetos no asmáticos de la población general, a los que sometieron a un test de provocación con ejercicio estandarizado tras el cual se monitorizaba la función respiratoria durante 30 minutos.



El BIE fue definido como: una caída del  $FEV_{1.0} \geq 10\%$ , una caída del MMEF  $\geq 20\%$ , o una caída del PEF  $\geq 25\%$ .

Los autores encontraron 9 sujetos con *criterios de BIE*, 3 de ellos a través del  $FEV_{1.0}$  y 9 mediante caídas del MMEF. Ningún sujeto mostró caídas del PEF superiores al 13%, no alcanzando el corte de este criterio.

Todos los sujetos con criterio funcional respiratorio de BIE mostraron síntomas de asma (disnea, tos o incremento en la producción de moco).

Finalmente consiguieron diagnosticar como *BIE* a 7/20 sujetos esquiadores (35%), que sumados a 3 asmáticos ya conocidos, alcanzó un total de 10/23, lo que supone una prevalencia del 42%.

En el grupo control de población general, tan sólo 2/18 sujetos fueron diagnosticados, representando una prevalencia del 11%.

La conclusión final fue que el BIE es más prevalente entre los esquiadores que en la población general sana, y que el BIE es ligero o moderado, siendo necesario la realización de pruebas de provocación para detectar casos no conocidos.

Los autores apuntillaron diciendo que un BIE aunque sea ligero, puede afectar a la MVV, y reducir el rendimiento deportivo en este colectivo de esquiadores de fondo.

En el mismo año **2005**, Durand y col (141), evaluaron la incidencia de BIE en una población de esquiadores de montaña.

Fueron estudiados 35 esquiadores experimentados, durante una carrera Europea desarrollada en altitud y condiciones ambientales frías.

Los sujetos rellenaron un cuestionario sobre hábitos de entrenamiento y síntomas respiratorios durante el entrenamiento o la competición, realizaron un test de campo con pruebas de función pulmonar antes y en los minutos siguientes a la carrera.

Ninguno de los deportistas mostró obstrucción basal de las vías respiratorias.

Los resultados de función respiratoria tras la carrera determinaron dos grupos: 15 sujetos mostraron caídas del  $FEV_{1.0} \geq 10\%$ , y 16 sujetos sin caída de este parámetro.

Ni los datos sobre hábitos de entrenamiento ni la prueba de función respiratoria basal mostraron correlación con el comportamiento funcional respiratorio post-esfuerzo.

De los 31 esquiadores de montaña, 6 tuvieron un *diagnóstico previo de asma y/o BIE*.

De todos los participantes, 23 mostraron algún *síntoma de asma* durante la carrera.

De los 15 sujetos que mostraron BIE, tan sólo 4 tenían un diagnóstico previo de asma o BIE, indicando que el *73% de los sujetos positivos no se encontraban diagnosticados* hasta ese momento (infradiagnóstico).

La conclusión final fue que aproximadamente la mitad de los esquiadores de montaña con experiencia en competición, pueden desarrollar BIE, pero el número de diagnósticos es bajo, con un 73% de casos infradiagnosticados.

En **2005**, *Dickinson y col* (142), en un estudio para comparar tres métodos de diagnóstico de AIE, consideran que la prevalencia de esta enfermedad entre la élite de los deportistas de invierno oscila entre el 9 y el 50%, a pesar de que muchos de estos atletas no refieren síntomas respiratorios de AIE.

Para demostrarlo, utilizaron a un grupo de 14 sujetos pertenecientes a la élite británica de deportes de invierno (patinaje y biatlón) del período 2000-2004.

A todos ellos les sometieron a test de provocación en laboratorio, en campo y con HVE para conocer la prevalencia de AIE .

Los autores encontraron un 14,2% (2/14) de los sujetos con datos de *asma conocida*.

Sin embargo detectaron un 71,4% (10/14) de ellos que mostraron positividad con alguno de los tres métodos de provocación.

De los tres métodos la HVE resultó la más sensible, con 10 sujetos positivos, de los cuales tan sólo 3 mostraron positividad con alguno de los test de provocación con ejercicio. El test de laboratorio fue escasamente sensible, pues ninguno de los deportistas mostró positividad en el mismo.

Los autores concluyeron, una vez más, que los deportistas de invierno deben ser cribados para AIE, pues la percepción y la presencia de síntomas no son suficientes para sospechar este problema.

En cuanto a los métodos de cribado concluyeron que la HVE es el método más sensible, pues los test de provocación con ejercicio son escasamente sensibles. Cualquier programa gubernamental de cribado de AIE, debe realizarse teniendo en cuenta esta conclusión.

#### C.4. NATACIÓN:

La creencia popular, siempre indicó que la natación era un deporte aconsejado para los niños que padecían asma. Aunque esta afirmación tenía ciertos argumentos que la sustentaban, en los últimos años se ha visto que este deporte, especialmente de alto nivel competitivo, puede generar una elevada incidencia de asma entre sus practicantes.

En 1989, *Carlsen y col* (143), publican los datos sobre el descenso del FEV<sub>1.0</sub> en niños asmáticos y no asmáticos, tras cubrir 1000 mts nadando a diferentes intensidades (debajo, en y por encima del umbral anaeróbico).

Analizando los resultados encontraron descensos significativos ( $\geq 20\%$ ), en sujetos con y sin antecedente de asma, considerando a la natación como un deporte que puede ocasionar HRB y riesgo de AIE/BIE.

En 1990, *Zwick et al* (144), estudiaron el perfil alérgico y respiratorio de un grupo de 14 nadadores comparándolos con un grupo control del mismo número de sujetos.

La valoración incluyó, un cuestionario sobre síntomas de alergia, estudios de sensibilización a alérgenos ambientales mediante prick-test y RAST-test, estudio inmunocelular y test de HRB a metacolina.

Los resultados mostraron *síntomas conjuntivales o respiratorios* en (11/14) el 78,5% de los nadadores (2 conjuntivitis, 4 rinitis, 2 rinoconjuntivitis, 1 laringitis y 1 bronquitis). Estos síntomas, tan solo aparecieron en (3/14) el 21,4% de los sujetos pertenecientes al grupo control.

La *sensibilización a neumoalérgenos* se confirmó mediante prick-test, apareciendo positividad en (9/14) el 64,2% de los nadadores. Esta positividad alcanzó (11/14) al 78,5% de los nadadores cuando fueron estudiados mediante RAST-test. Utilizando los mismos test, el grupo control mostró positividad en 4 y 5 sujetos, representando el 28,5 y 35,7% de los casos, respectivamente.

Las *alteraciones de la inmunidad celular* fueron, igualmente, más frecuentes en el grupo de nadadores (7 casos) que en el grupo control (2 casos), representando el 50% y el 14,2% respectivamente.

Los datos de *HRB a metacolina* fueron objetivados en (11/14) el 78,5% de los nadadores, mientras que sólo apareció en (5/14) el 35,7% de los controles.

Tras analizar los resultados, los autores concluyeron, que la mayor incidencia de enfermedad alérgica, sensibilización, alteración de la inmunidad celular e HRB observada en los nadadores, puede deberse a la exposición repetida a derivados clorados que se utilizan habitualmente en las piscinas para su mantenimiento.

En 1996, *Potts y col* (145), estudiaron mediante cuestionario, anamnesis específica y pruebas de alergia, a un colectivo de nadadores de competición comparándolo con un grupo control. El objetivo del trabajo fue conocer la prevalencia de síntomas respiratorios, alergia y asma.

Analizando los resultados encontraron que los nadadores de alto rendimiento mostraron una alta presencia de *antecedentes de alergia al polvo, asma y síntomas respiratorios inducidos por ejercicio*.

Estos datos, considerados factores de riesgo de AIE, se correlacionaron con el volumen de entrenamiento en piscina y se redujeron cuando los nadadores dejaban el entrenamiento por unos días.

De acuerdo a esta afirmación, los nadadores de nivel internacional mostraron las mayores prevalencias de todos ellos: fiebre del heno (19%), asma (21%), y utilización de Beta-2 Agonistas (9%). Los nadadores de categorías inferiores mostraron porcentajes de prevalencia significativamente más bajos.

En este mismo estudio, mediante test de provocación, se evaluó la *presencia de HRB*, apreciando una mayor incidencia de la misma en nadadores sintomáticos y asintomáticos (21/35) equivalente al 60%, que en los controles no nadadores (2/17) representando el 11,7%.

En 1998 se publica un estudio de *Helenius y col* (103), realizado con deportistas, con la intención de establecer la prevalencia de HRB y AIE en deportistas de verano, y dentro de ellos, también, entre los nadadores.

Para este trabajo utilizan una muestra con diferentes especialidades deportivas, 71 corredores de larga distancia, 49 deportistas de velocidad y potencia, y un grupo de 42 nadadores. Igualmente dispone de un grupo control compuesto por 45 sujetos.

Todos los sujetos respondieron a un cuestionario, realizaron una espirometría, un prick-test cutáneo y un test de provocación con histamina.

Los deportistas que presentaron “*asma actual*” (HRB con síntomas actuales de asma), alcanzaron el 14%, valor significativamente ( $p = 0,0041$ ) superior al 2% que presentaron los sujetos del grupo control.

La OR de padecer asma actual fue de 5,49 (95% IC 0,56 a 53,7) en deportistas de velocidad y potencia, 2,88 (0,30 a 27,7) en corredores de larga distancia, y 10,8 (1,10 a 106,0) en nadadores, cuando los comparamos con el grupo control.

El grupo de nadadores, fue el mas afectado, pues mostraron “*asma actual*” en el 26% de los casos.

El porcentaje de deportistas con “*asma total*” (HRB con síntomas actuales de asma o antecedentes de asma), se elevó al 23%, valor significativamente ( $p = 0,0048$ ) superior al 4% de los controles.

La OR para padecer asma total, fue de 3,56 (0,62 a 20,5) en los deportistas de velocidad y potencia, 6,01 (1,19 a 30,2) en corredores de larga distancia, y 5,89 (1,00 a 34,5) en nadadores.

Nuevamente el grupo de nadadores mostró la mayor prevalencia de “*asma total*” dentro del conjunto de los deportistas.

La presencia de “*atopia*” detectada con tests cutáneos positivos fue igualmente superior en los deportistas, alcanzando un 48% de los casos, comparado con el 36% del grupo control. En este caso no hubo diferencias significativas entre las especialidades deportivas.

Sin embargo, cuando se valoraron conjuntamente, los *síntomas rinoconjuntivales* y los *test cutáneos positivos*, este hecho apareció con diferencias

significativas ( $p = 0,037$ ), afectando en mayor medida al grupo de deportistas que al grupo control.

Lo que si dejaron claro es que el conjunto de los *deportistas con atopía*, mostraron con mayor frecuencia, HRB ( $p = 0,011$ ), asma actual ( $p = 0,0049$ ), asma total ( $p < 0,0001$ ), que los deportistas no atópicos.

El *grupo de nadadores* mostró los porcentajes más altos de atopía (50%), HRB (35,7%), asma previa positiva (29%), asma activa (26,2%) y asma total (28,6%).

Los *corredores de fondo* mostraron porcentajes elevados de atopía (49,3%) y asma total (23,9%), ligeramente inferiores a los descritos para nadadores.

Los autores finalizaron diciendo, que el asma es más frecuente en los deportistas altamente entrenados, siendo de especial relevancia la aparición entre nadadores de élite y entre corredores de fondo.

Igualmente afirmaron que la HRB y asma son más frecuentes entre los sujetos deportistas que tienen atopía y que además se correlaciona incrementalmente con la severidad de la misma.

Igualmente en **1998**, el mismo *Helenius y col* (146) examinaron la presencia de síntomas respiratorios, HRB y signos de inflamación en las vías respiratorias de un grupo de 29 nadadores del equipo nacional finlandés y un grupo control de 19 sujetos sanos (no asmáticos y libres de síntomas).

Todos los sujetos contestaron a un cuestionario, fueron interrogados sobre síntomas, realizaron una espirometría basal, fueron sometidos a un test de provocación con histamina para determinar la HRB, y finalmente se le recogió esputos para valorar la inflamación.

Analizando los datos los autores encontraron HRB a la histamina en el 48% de los nadadores valor significativamente superior ( $p < 0,05$ ) al 16% de positividad que presentó el grupo control.

El *recuento de células inflamatorias*, tanto eosinófilos como neutrófilos, fue significativamente ( $p < 0,01$ ) superior en los nadadores que en los sujetos del grupo control.

La *eosinofilia*, definida por un recuento  $> 4\%$ , apareció en el 21% de los nadadores, valor significativamente superior ( $p < 0,05$ ) al 0% del grupo control. Este recuento fue más elevado en el grupo de nadadores sintomáticos que en el de asintomáticos.

Las *concentraciones en esputos de la peroxidasa eosinófila* (POEE), y de la *lipocalina neutrófila humana* (LNH), fueron significativamente ( $p < 0,001$  y  $p = 0,05$ ) más altas en los nadadores que en los controles.

Los autores concluyeron diciendo que los nadadores muestran una HRB y una inflamación superior a los sujetos del grupo control. Eso podría estar justificado por la exposición prolongada a los derivados clorados de las piscinas, durante el entrenamiento y la competición.

En el año **2000**, de nuevo *Helenius y col* (147), publican una revisión sobre alergia y asma en nadadores de élite.

En ella recuerdan como los nadadores altamente entrenados, ventilan por unos minutos o durante largo tiempo a tasas cercanas a 200 L/min, por lo que inhalan y aspiran grandes cantidades de aire que flota sobre la superficie del agua clorada. Esto les expone a los derivados del cloro utilizados para desinfectar las piscinas.

Describe como en los JJOO de verano, entre el 4-15% de los deportistas mostraron evidencia de *asma o utilizaban medicación antiasmática*, y que esto era más frecuente entre los deportes de fondo, tales como el ciclismo, la natación o la carrera de larga distancia.

El riesgo de asma es notablemente mayor en los nadadores de competición, pues muestran *HRB a metacolina o histamina* en el 36-79% de los casos. Este riesgo se asocia con la presencia y severidad de la atopia.

En esta revisión muestra datos sobre prevalencia *BIE* en deportistas de élite, la cual varía del 3 al 35%, dependiendo del ambiente, tipo de ejercicio y población estudiada.

Los autores describen como la inflamación eosinofílica afecta a los nadadores de élite y a los esquadores de fondo, en los que se correlaciona con parámetros clínicos como síntomas de BIE e HRB.



En **2002**, Holzer y col (74), publicaron un estudio realizado con 50 nadadores de élite de un centro de entrenamiento de Melbourne.

En el estudio investigaron la correlación entre los síntomas de asma obtenidos por cuestionario y las respuestas a un test de provocación con metacolina o mediante HVE.

Los autores encontraron AIE/BIE en un 50% de los deportistas estudiados con y sin asma.

Tras el cuestionario describieron la presencia de *uno o más síntomas respiratorios en el último año*, en (42/50) el 84% de los nadadores.

Tras los test de provocación, encontraron que (9/50) el 18% de los sujetos mostró *positividad a la metacolina*, alcanzando el 50% de positividad cuando la provocación fue realizada mediante HVE.

Aunque todos los sujetos con test de metacolina positiva mostraron una HVE positiva, el VPN del test de metacolina fue de tan solo el 61% con una sensibilidad del 36% para identificar a los hiperreactivos con HVE.

Los autores concluyeron diciendo que sus hallazgos sugieren que la patogénesis del BIE en deportistas podría ser diferente a la del asma, por lo que ni los cuestionarios ni el test de provocación con metacolina deben ser utilizados como único medio para detectar BIE en deportistas.

En el año **2008**, Belda y col (148), estudiaron la prevalencia de asma e HRB en un grupo de 50 deportistas, intentando buscar una correlación con el tipo e intensidad del deporte practicado.

Para ello analizaron los resultados de su HHCC, test de provocación con metacolina y esputo inducido con solución salina hipertónica.

Con los datos de la HHCC los sujetos fueron clasificados en dos grupos:

El primero con un 44% de la muestra (19/43) fueron considerados *sanos*, siendo 10 de ellos participantes en deportes de agua y 9 en deportes de tierra.

El segundo con un 56% del total (24/43), presentaban *antecedentes de asma*, participando 11 de ellos en deportes de agua y 13 en especialidades de tierra.

El *contaje de eosinófilos* en sanos y asmáticos aunque fue significativamente diferente, tras el análisis de varianza no alcanzó valor diagnóstico diferenciador de la presencia de asma ni del tipo de ejercicio realizado.

Por el contrario, el *contaje de neutrófilos*, si fue modificado por la duración del entrenamiento y/o la presencia de HRB entre los deportistas expuestos al agua, con un coeficiente de correlación de Spearman's de 0,36 y 0,47, y con una de probabilidad estadísticamente significativa ( $p = 0,04$  y  $0,04$  respectivamente).

La conclusión de estos autores fue que los sujetos que participan en deportes acuáticos, presentan inflamación neutrófila ligera, tanto si son o no asmáticos, la cual se relaciona con la duración del entrenamiento y con la presencia de HRB.

### C.5. POBLACIÓN INFANTIL:

El *AIE* es una manifestación común entre los niños y adolescentes que padecen asma genérica, presentándose en el 70-80% de los niños que presentan esta enfermedad y que no reciben tratamiento con antiinflamatorios (64).

La importancia del asma y el *AIE* en los niños, no se reduce simplemente a su prevalencia, sino que se relaciona notablemente con las restricciones que genera en el *ejercicio físico*, impactando igualmente sobre las *actividades de la vida diaria*.

Este hecho fue valorado por diferentes autores, destacando los datos de un estudio nacional americano, en el que cuantificaron el alcance de la limitación, cifrándola en un 30% (149).

Por otro lado, sabemos que la forma física de los niños, expresada como condición cardiovascular, se correlaciona negativamente con el *desarrollo psicológico* de los jóvenes asmáticos (150).

También sabemos que el asma como enfermedad crónica, es capaz de ocasionar adaptaciones psicológicas en los niños afectados y en sus familias (151), lo que a la larga condiciona y modula el *funcionamiento neurocognitivo* de los asmáticos (152).

Por el contrario, un asma bien tratada y controlada, a penas tiene impacto sobre la calidad de la vida diaria y la función neuro-psicológica de los niños asmáticos y de sus familias (151).

Por todo ello, es importante que conozcamos la prevalencia de este problema en este grupo específico de la población.

A continuación exponemos los principales trabajos publicados sobre asma y especialmente *AIE* en niños.

En 1975, *Bieman y col* (153), mediante test de carrera libre, estudiaron una muestra de 163 niños, con la idea de conocer la prevalencia de este problema en la población infantil.

Los niños con *antecedentes de rinitis alérgica*, sin antecedentes de asma, mostraban test de carrera libre positiva en el 41% de los casos.

Los niños con *antecedentes de asma* mostraron un test de carrera libre positivo en el 64% de los casos, considerando positiva toda caída del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ .

Los sujetos con *antecedentes de BIE* mostraron mayor positividad en el test de carrera libre, alcanzando hasta el 78% de los niños. Dato muy superior al 54% de positividad que mostraban los chicos sin antecedentes de BIE.

En los sujetos *sin antecedentes de asma ni alergia*, tan sólo hubo un 7% de test positivos.

Con estos datos los autores mostraron una elevada presencia de HRB al ejercicio en pacientes con antecedentes de alergia y asma, pero especialmente en los que tenían antecedente de BIE.

En 1976, *Kawabori y col* (154), estudiaron la incidencia de AIE en 235 niños.

Tras los datos de la HHCC, se establecieron tres grupos bien definidos: El primero con 134 niños asmáticos, el segundo con 102 niños atópicos no asmáticos, y el tercero con 56 niños no atópicos, ni asmáticos.

Todos ellos fueron sometidos a un espirometría basal y a una serie de espirometrías durante los 20 minutos posteriores a finalizar un test de carrera libre.

La incidencia de HRB fue del 41% en el grupo de niños no asmáticos atópicos.

La incidencia de HRB en el grupo de niños asmáticos alcanzó el 63%.

Los autores finalizan considerando al AIE como un fenómeno frecuente entre los niños alérgicos y asmáticos, destacando la dificultad que representa detectarlo únicamente por la HHCC.

En 1989, *Burr y col* (155), mostraron los resultados de prevalencia de asma y AIE, en dos estudios transversales practicados a niños de 12 años que habitaban en South Wales, en los años 1973 y 1988. En el estudio participaron 818 niños (1973) y 965 niños (1988).

Todos ellos completaron un cuestionario de síntomas y realizaron sendas determinaciones de PEF, una basal y otras, después de un test de provocación con ejercicio.

La presencia de *pitos en cualquier momento*, alcanzó valores notables, incrementándose del 17% al 22% desde a 1988. Los pitos recientes, se mantuvieron en el 6% en ambas fechas.

La historia mostró antecedentes de “*asma en cualquier momento*” en el 5,5% de los casos del estudio inicial, incrementándose al 12% en 1988.

El antecedente de “*asma activa*” (que incluye HRB y síntomas actuales), aumentó del 4,2%, en el primer estudio, al 9,1%, en el segundo corte transversal. Todo ello a pesar de que los “*pitos actuales*” se mantuvieron estables en el 6%.

Los “*test de provocación con ejercicio positivos*” (caída del PEF  $\geq 15\%$ ) aparecieron en el 6,7% de los casos, en 1973, incrementándose al 7,7% en 1988. Cuando aplicamos criterios más selectivos (caída del PEF  $\geq 25\%$ ), la positividad de los test apareció, tan solo en el 2% de los casos, en 1973, y en el 4,1% en 1988.

Finalmente, los autores concluyeron diciendo que: el asma, además del eccema y alergia ambiental/fiebre del heno, aumentan significativamente, hecho que no se puede explicar únicamente por la mayor diligencia en el cribado y diagnóstico.

En 1991, *Bransford y col* (156), estudiaron a un colectivo de 201 niños, a los que sometieron a un test de carrera libre, con la idea de conocer la prevalencia de BIE.

Los autores encontraron *test de carrera libre positivos* (caída del PEF  $\geq 15\%$  tras 6 minutos de carrera) en 18 sujetos, que representan el 9% de los casos.

Valorando los antecedentes y el PEF basal, los autores encontraron que el *PEF basal* no fue un buen predictor de BIE.

Sin embargo, los sujetos con *antecedentes de alergia* mostraron positividad del test en el 15% de los casos.

Por otro lado, los *sujetos con antecedentes de asma* mostraron un 33% de los tests de provocación positivos.

Concluyendo, la reactividad al ejercicio es mayor en sujetos con alergia y asma, no existiendo evidencia de que los parámetros respiratorios basales nos permitan preveer este problema.

En 1992, *Backer y col* (157), estudiaron la reactividad bronquial al ejercicio en la población infantil de Copenhague. Para ello contaron con una muestra aleatoria de 494 niños y adolescentes, con edades comprendidas entre 7 y 16 años.

Todos fueron sometidos a un test de esfuerzo en tapiz rodante, utilizando un protocolo continuo, al 10% de pendiente, con 6 minutos de estado estable. Además 464 niños fueron sometidos a un test de provocación con histamina.

Los resultados mostraron un 16% de sujetos con *test de provocación con ejercicio positivo*, con caídas del  $FEV_{1.0} \geq 10\%$  durante los primeros 15 minutos de recuperación. Cuando se aplicaron criterios más exigentes (caída del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ ), tan solo hubo un 6% de pruebas positivas.

El 6% de los casos mostró HRB tanto al ejercicio como a la histamina.

Los autores consideraron que en “la población general”, el test de provocación con ejercicio, no es óptimo para la identificación de asma clínica, pues con criterios de positividad no tan exigentes (caída del  $FEV_{1.0}$ ), el VPP del test fue tan solo del 25%.

Por el contrario, cuando estudiamos a sujetos con “antecedentes de asma” la positividad del test alcanzó al 77% de los casos, aumentando notablemente el valor predictivo de dicho test.

En 1992, *Rupp y col* (94), evaluaron la presencia de factores de riesgo de BIE, en un colectivo de deportistas enseñanza media y universitaria, que carecían de diagnóstico de asma y BIE.

Aprovechando el reconocimiento médico deportivo anual, 1241 sujetos completaron un cuestionario y fueron interrogados sobre factores de riesgo de BIE. Posteriormente realizaron una espirometría en reposo para determinar el  $FEV_{1.0}$ .

Se seleccionó un grupo de sujetos, eliminando a los que no tenían factores de riesgo de asma ni alteraciones en la espirometría basal (68%), y aquellos que teniendo un BIE conocido recibían tratamiento apropiado (4%). Por tanto el grupo seleccionado se formó con 230 sujetos que tenían antecedentes de riesgo para BIE pero no estaban diagnosticados anteriormente o aquellos que mostraron alteraciones en la espirometría basal.

Todos ellos fueron sometidos a un test de provocación con ejercicio en tapiz rodante.

Los resultados mostraron que, 66, es decir el 28,6%, mostraron caídas del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ , considerándose sujetos con HRB al ejercicio.

Los 179 sujetos con antecedentes de riesgo pero sin alteración funcional respiratoria, mostraron HRB, caídas del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ , en un 28% de los casos.

El grupo de 33 sujetos con alteración funcional respiratoria sin antecedentes de riesgo, mostraron caídas del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$  en un 15% de los casos.

Loa 18 sujetos que combinaban la presencia de riesgo con alteración de la función respiratoria, mostraron de caídas del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$  en un 61% de los casos.

Por uno u otro medio, al final se identificaron 145 estudiantes con HRB, lo que representa un 12% de la muestra estudiada. Estos datos concuerdan con los publicados hasta ese momento con deportistas universitarios y olímpicos, pero hace pensar que el cribado de asma y BIE debe realizarse con más frecuencia e interés en la población adolescente.

En 1993, *Bardagi y col* (158) estudiaron la prevalencia de DIE en una muestra de 2216 escolares de 9 a 14 años en una ciudad mediterránea.

Utilizaron un cuestionario para medir la asociación entre el DIE y los síntomas respiratorios, y practicaron un test de carrera libre con medidas espirométricas en reposo y en los minutos 2, 5, 10 y 15 de la recuperación.

Tras analizar los resultados, encontraron 2056 tests metodológicamente satisfactorios.

De todos ellos, el 6,6%, es decir 136 niños, mostraron un *test de carrera libre positivo* en 136 niños, es decir el 6,6%, considerando positividad una caída del PEF  $\geq$  15% en la recuperación del esfuerzo. Como otros 5 niños más mostraron pitos durante el ejercicio, estimaron que la prevalencia de DIE se elevó al 6,9% (IC 95%=5,9-7,9).

No se encontraron diferencias entre sexos, pero se apreció un descenso de la prevalencia con la edad de los niños.

Mediante el estudio complementario se detectó una fuerte asociación entre los síntomas de *rinitis y asma con el DIE*, siendo menos significativa la asociación con bronquitis antes de los 2 años y con los antecedentes familiares de asma.

En 1993, *Williams y col* (159), realizaron un test de carrera libre en una clase de educación física a 237 niños de 8 a 12 años, para valorar la presencia de asma.

Tras la HHCC 22 niños, es decir el 9% mostraban *antecedentes de asma*.

Analizando los datos de los *test de carrera libre*, *esta fue positiva* en un 13% de los casos, pues 31 niños mostraron un descenso significativo ( $\geq$  15%) en el PEF tras el ejercicio.

De los chicos con test de carrera libre positiva, (6/31) el 19,3% tenían antecedentes de asma conocida, pero probablemente tratada de forma inadecuada.

Aunque existió un 19,3% de falsos positivos, los autores consiguieron detectar 19 nuevos casos de AIE no conocida hasta el momento.

En 1993, de nuevo *Rupp y col* (96), publicaron los datos de un estudio realizado entre 166 estudiantes preuniversitarios y universitarios, con un rango de edad entre los 12 y 18 años, con el objetivo de detectar AIE no diagnosticada.

Todos los participantes completaron un cuestionario y fueron interrogados brevemente sobre la presencia de factores de riesgo de AIE. Igualmente realizaron pruebas de función respiratoria, mediante espirometría, y fueron sometidos a un test de



provocación con ejercicio en el que se determinaron valores espirométricos hasta el minuto 30 de la recuperación post-ejercicio.

Los resultados mostraron test de carrera libre positivo, en 22 estudiantes, el 13,2% de los valorados, pues mostraron reducciones del FEV<sub>1.0</sub> post-ejercicio  $\geq 15\%$ .

Cuando seleccionamos los sujetos con factores de riesgo de AIE, por la historia o por los datos de la espirometría basal, el porcentaje de positividad en el test de carrera se incrementó hasta el 17% (8/48 niños).

Por el contrario, cuando seleccionamos los sujetos que no presentaban factores de riesgo, el porcentaje de positividad del test de carrera descendió al 12% (14/118), mostrando sujetos que no hubieran sido identificados por la HHCC pero que si fueron diagnosticados con el test de provocación.

La incidencia global de AIE fue del 12%, tasas consistentes con los estudios ya publicados en deportistas universitarios y olímpicos.

Los autores concluyeron que la historia clínica y la espirometría pueden ser insuficientes para el cribado de AIE en adolescentes.

En 1994, *Jones y col* (160), examinaron a un total de 956 niños.

Los sujetos contestaron a un cuestionario y fueron interrogados. Posteriormente fueron sometidos a un test de provocación con ejercicio estandarizado.

Con los datos de la HHCC, los autores establecieron dos grupos; uno con 864 niños (93,4%) *sin asma conocida* y otro con 92 sujetos (9,6%) que presentaban *antecedente de esta enfermedad*.

Aplicando un test de carrera libre estandarizado, a los pacientes *sin antecedentes de asma*, estos mostraron *test carrera positivo* en el 6,9% de los casos, pues 60/864 mostraron caídas del PEF  $\geq 15\%$  tras esfuerzo.

Todos ellos fueron monitorizados durante 6 años, observando que 32 de 55 sujetos con test de carrera positiva, es decir el 58%, desarrollaron clínicamente asma. Por el contrario, de los que mostraron un test de carrera libre negativo, tan solo desarrollaron asma el 14% de los niños.

Tras aplicar el test de carrera libre a los niños *con antecedentes de asma* conocida, de los 85 que finalizaron el test, 33 niños, es decir el 38,8% mostraron resultados positivos.

Igualmente se mostró que los sujetos que mostraron test positivos presentaban un mayor número de síntomas durante el ejercicio en el cuestionario, que aquellos con test de carrera libre negativo.

En 1994, Austin y col (161), estudiaron la prevalencia de BIE en una población infantil escocesa, que habitaban zonas escasamente polucionadas.

Para ello estudiaron a un grupo de 1919 niños de 12-13 años, mediante un cuestionario sobre síntomas y antecedentes de asma, y con la determinación del PEF antes y después de un test de esfuerzo estandarizado.

De todo el grupo, finalmente contestaron al cuestionario (95%) y participaron en el test (93%) 1702 niños.

Tras los cuestionarios, encontramos antecedentes de *asma* en el 14% de los casos.

Igualmente tras el cuestionario, detectaron la presencia de *pitos* en el 25% de los niños.

Mediante el test de carrera, los autores encontraron positividad en el 9% de los niños evaluados, utilizando como criterio de positividad una caída del PEF  $\geq 15\%$ .

Aunque no hubo grandes diferencias en los antecedentes de asma y pitos, por regiones, una de las regiones más rurales, Skye, mostró una mayor prevalencia de BIE. Este dato fue utilizado para desmitificar la idea de que el asma es más común en áreas urbanas que rurales, especialmente si tenemos en cuenta la presencia de BIE.

En 1995, Ernst y col (162), realizaron un estudio con 1111 niños canadienses, escolarizados, de 5 a 13 años de edad.

Tras pasarle un cuestionario de síntomas y antecedentes respiratorios, realizaron un test de carrera libre a 989 de los sujetos.

Analizando los resultados encontraron un *test de carrera libre positivo*, con caídas del  $FEV_{1.0} \geq 10\%$  en los primeros minutos de la finalización del test, en el 17,5% de los varones y el 21,3% de las mujeres.

Los autores identificaron *factores socioeconómicos* que pueden determinar la mayor prevalencia de BIE en los sectores menos favorecidos. Así encontraron una mayor prevalencia de BIE (OR = 2,26; IC 95% = 1,12- 4,58) y tos nocturna (OR = 2,30; IC 95% = 1,04-5,06) o tos con moco (OR = 3,15; IC 95% = 1,06- 9,33), entre aquellos que tenían peores viviendas, y gatos en su domicilio (OR = 1,63; IC 95% = 1,02-2,61) y/o habían padecido infecciones respiratorias antes de los 2 años de edad (OR = 1.71; IC 95% = 1,16- 2,52).

En 1995, Nichols y col (163), estudiaron la prevalencia de AIE en Jamaica y los factores que pueden condicionarla.

Para ello utilizaron una muestra de 214 estudiantes de primaria y secundaria, a los que pasaron un cuestionario sobre síntomas y antecedentes respiratorios.

84 niños presentaron datos compatibles con AIE, por lo que fueron sometidos a un test de esfuerzo para confirmar definitivamente el diagnóstico.

Con los resultados del test se encontró un *test de carrera positivo* en el 20,8% (IC  $\pm$  5,35), tasa comparable a la recogida en América del Norte.

Aunque los niños de enseñanza primaria mostraron una prevalencia significativamente mayor, los autores no pudieron encontrar diferencias en ninguno de los demás factores estudiados.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia encontrada, los autores recomendaron un cribado infantil, por parte de los profesionales médicos.

En 1996, Busquets y col (91), realizaron un estudio para determinar la prevalencia de asma en la población escolar española.

Para ello examinaron la relación existente entre síntomas respiratorios e HRB, en una muestra de 3431 jóvenes de 13-14 años, escolarizados en la zona de Barcelona (España).

De todos ellos, 3033 completaron un cuestionario respiratorio y un video-cuestionario diseñado dentro del proyecto “ISAAC” (International Study of Allergy and Asthma in Children).

Según los datos obtenidos, la presencia de “*pitos en cualquier momento*” apareció en el 26% de los niños.

La presencia de “*pitos en los últimos 12 meses*”, apareció en un porcentaje algo más bajo, del 14%.

La aparición de “*pitos tras ejercicio en los últimos 12 meses*”, fue contestada positivamente en el 19% de los sujetos.

Igualmente, tras cuestionario, encontraron que los sujetos recibían “*tratamiento respiratorio en los últimos 12 meses*” en un 17%.

Curiosamente el “*antecedente de asma*” apareció tan solo en el 11% de los casos.

En una segunda fase del estudio, 2842 niños, fueron sometidos a un test de provocación con ejercicio con determinación del PEF basal y post-esfuerzo.

La caída del PEF  $\geq 15\%$ , con y sin pitos, denominada “*HRB*”, apareció en 324 niños, representando el 11,4%.

La caída del PEF  $\geq 15\%$ , sin pitos, “*HRB aislada*”, apareció en el 8,95% de los niños evaluados.

La caída del PEF  $\geq 15\%$ , con pitos recientes, denominada “*asma activa*”, apareció en el 4% de los sujetos.

La presencia de “*solo pitos*”, considerada como pitos reciente sin caída del PEF  $\geq 15\%$ , apareció en el 10% de los sujetos.

La asociación entre los datos del cuestionario y la HRB fue más fuerte en los sujetos que recibían tratamiento para problemas respiratorios (OR= 5,53), seguida por la presencia de pitos en los últimos 12 meses (OR= 3,37), la dificultad para mantener frases (OR= 3,33), y el antecedente de asma en cualquier momento (OR= 3,25).

Tras evaluar los datos obtenidos, los autores afirmaron que la prevalencia de asma obtenida era inferior a la de otros países. Sin embargo la prevalencia de BIE fue

relativamente más alta, hasta 3 veces superior, a la de otras zonas geográficas vecinas a Barcelona.

Los hallazgos obtenidos confirman la idea de que los síntomas relacionados con asma y la HRB tienen significados diferentes en cada comunidad y que los factores locales pueden determinar la prevalencia de la HRB.

En 1996, *West y col* (164), realizaron un estudio en el que además de evaluar la prevalencia de asma en los niños, trataba de establecer un protocolo de provocación con ejercicio con gran sensibilidad para detectar este problema infradiagnosticado.

Para ello, mediante cuestionario, seleccionaron un grupo de 64 niños que habían mostrado pitos en los últimos 12 meses, y otro grupo control de 70 niños.

Ambos grupos fueron sometidos a un test de provocación con ejercicio en su escuela, desarrollado sobre un cicloergómetro, respirando aire seco, con una carga de trabajo calculada para alcanzar una Ve equivalente al 60% de su MVV, y mantenerla durante 3 minutos.

El grupo de niños con antecedente de pitos en los últimos 12 meses, mostró un test positivo en el 57% de los casos.

El grupo control, tan solo mostró un test positivo en el 6% de los jóvenes.

Con estos datos, el test de provocación mostró una sensibilidad del 57% y una especificidad del 94%.

A pesar de los intentos por maximizar el estímulo mediante el protocolo utilizado, los autores no fueron capaces de aumentar la sensibilidad y la especificidad del test, en comparación con los ya utilizados en otros estudios epidemiológicos de asma.

En 1997, *Santuz y col* (165), estudiaron la tolerancia al ejercicio de un grupo de 80 niños asmáticos, comparándola con la que mostraron un grupo de 80 niños sanos, que servían de grupo control.

Todos los niños, fueron sometidos a un test de esfuerzo en tapiz rodante, con determinaciones del  $\text{VO}_2$ ,  $\text{VCO}_2$  y  $\text{Ve}$ . Igualmente fueron registrados los valores espirométricos antes y después del ejercicio.

Los valores de  $\text{FEV}_{1.0}$  basales, fueron del  $93 \pm 11\%$  de la referencia para los asmáticos y del  $95 \pm 9\%$  para los controles sanos.

La caída media del  $\text{FEV}_{1.0}$  tras ejercicio fue del  $13,9\%$  para los asmáticos y una subida ligera del  $1,6\%$  para los controles, con diferencias significativas ( $p < 0,001$ ).

Los valores de los  $\text{VO}_{2\text{max}}$  fueron similares para los dos grupos,  $40,3 \pm 8,4$  ml/kg/min para los asmáticos y  $42,6 \pm 9,6$  ml/kg/min para los controles, sin diferencia significativa.

La  $\text{Ve}$  máxima tampoco mostró diferencias significativas, siendo de  $42,9 \pm 14,8$  y  $45,7 \pm 14,9$  L/min respectivamente para ambos grupos.

La cinética de los parámetros máximos estudiados:  $\text{VO}_2$ ,  $\text{VCO}_2$  y  $\text{Ve}$ , pulso de oxígeno ( $\text{VO}_2/\text{FC}$ ), y la totalidad de los parámetros submáximos, resultaron similares en ambos grupos.

La única diferencia se estableció en el modelo respiratorio, pues los asmáticos mostraron menores frecuencias respiratorias y mayores volúmenes de aire corriente o tidales ( $\text{Vt}$ ) durante la carrera.

Estos resultados sugieren que los niños asmáticos muestran una caída significativamente superior ( $13,9 \pm 13,8\%$ ) del  $\text{FEV}_{1.0}$ , lo que les pone en riesgo extraordinario de padecer BIE, con respecto a los niños sanos.

Por otro lado, los niños asmáticos, presentan un nivel físico similar al de los niños sanos, de lo que se deduce su capacidad para practicar ejercicio físico y deporte, siempre y cuando estén bien controlados.

En 1998, García de la Rubia y col (166), estudiaron el comportamiento de los parámetros respiratorios de un grupo de 60 niños, 30 sanos y 30 asmáticos, tras un ejercicio en tapiz rodante y tras un test de carrera libre a intensidades similares, manteniendo las condiciones ambientales al mismo nivel de temperatura y humedad.

Los resultados mostraron un 73% de positividad con el tapiz rodante comparado con el 63% del test de carrera libre.

En cuanto al comportamiento de las caídas en los parámetros espirométricos, el FEV<sub>1.0</sub> se mostró más sensible en el diagnóstico, con una sensibilidad del 53,3% en el tapiz rodante y un 56,7% en el test de carrera libre, mostrando una especificidad del 100% en ambos test.

La conclusión final de estos autores fue que ambos test, tapiz rodante y carrera libre, pueden ser utilizados indistintamente en el diagnóstico de BIE, siempre y cuando se mantengan las condiciones ambientales y la intensidad del ejercicio.

En el año **2000**, Nja y col (167) estudiaron la presencia de asma y alergia en una población de escolares de 7-16 años en la zona montañosa, escasamente polucionada de Upper Hallingdal, Noruega.

De los 1177 niños que contestaron a un cuestionario, se establecieron tres grupos bien definidos: grupo I, con 80 niños, que tuvieron asma en alguna ocasión; grupo II, con 59 niños, que mostraron síntomas relacionados con asma en los últimos 12 meses; y grupo III, con 77 niños, que eran sanos y se consideró el grupo control.

Los 216 niños, pertenecientes a los tres grupos, fueron sometidos a una exploración física, test de alergia cutánea, espirometría, provocación con metacolina y provocación con ejercicio.

Con estos datos los niños fueron reclasificados en A) sanos: nunca asma ni síntomas, B) síntomas sin confirmación de asma, C) asma previa pero sanos actualmente, y D) asma actual.

Con los datos obtenidos por cuestionario, la presencia de *antecedente de asma* apareció en el 10,2% de los niños evaluados. La sensibilidad y especificidad del cuestionario para el diagnóstico de asma fue del 88 y 74% respectivamente.

Los valores de *espirometría basal* mostraron unos FEV<sub>1.0</sub> significativamente superiores en el grupo de asmáticos actuales.

Los parámetros de *espirometría post-esfuerzo*, expresados como una reducción del FEV<sub>1.0</sub>  $\geq 10\%$  tras el test en tapiz rodante, apareció en el 20% de los niños asmáticos evaluados.

El grupo de niños con “asma actual” presentó valores de  $PD_{20}$  metacolina significativamente más bajos (9,1  $\mu$ mol) que el grupo control (16,5  $\mu$ mol).

Los asmáticos mostraron, igualmente, una mayor *concentración de proteína eosinofílica catiónica* superior (13,4  $\mu$ mol) que el grupo control (7,7  $\mu$ mol).

La *sensibilización a animales*, fue superior en el grupo de asmáticos, alcanzando el 56% cuando el grupo control solo alcanzó el 10% de sensibilización.

Los autores concluyeron que la prevalencia de asma fue alta en la zona, a pesar de las condiciones climáticas y ambientales favorables, quizás por una alta sensibilización a epitelios de animales.

En 2000 Labbe y col (168), en su revisión sobre asma en niños, hablando de la prevalencia de esta enfermedad, recuerda que es una patología creciente pero de origen multifactorial.

En cuanto al diagnóstico recuerda que los síntomas en los niños son a veces muy vagos (tos aislada, bronquitis invernal, relacionados con el esfuerzo), y esto contribuye a retrasar el diagnóstico.

Teniendo en cuenta esta idea, los autores aconsejan la realización de pruebas complementarias, entre las que incluyen la exploración funcional respiratoria, la investigación sistemática de atopia, test de provocación, etc..

En 2002, Vichyanond y col (169), teniendo en cuenta los datos que se barajan sobre la gran cantidad de niños asmáticos que desarrollan AIE, estudiaron la prevalencia de este problema entre 44 niños asmáticos reclutados de un hospital pediátrico.

Les sometieron a un test de esfuerzo en tapiz rodante, sobre la que corrieron durante 6 minutos a una velocidad media de  $3,7 \pm 0,4$  km/h con una pendiente de  $15,0 \pm 5,2$  %.

Previo al test determinaron la función respiratoria basal. Tras la finalización del esfuerzo recogieron los mismos datos de función respiratoria en los minutos 3, 5, 10, 15, 20 y 30 calculando las variaciones porcentuales con respecto a los datos basales.



La positividad del test se consideró cuando los  $FEV_{1.0}$ , PEF o  $FEF_{25-75\%}$  cayeron el 20, 25 y 25% respectivamente.

Con estas prerrogativas, utilizando *la caída del  $FEV_{1.0}$* , encontraron un 25% de niños con positividad. Este dato se elevó al 30% si utilizaron el PEF y a un 45% si el parámetro valorado era el  $FEF_{25.75\%}$ .

Utilizando cualquiera de estos tres parámetros se encontraron un 52% de pacientes con positividad en el test.

Los autores concluyeron diciendo que la prevalencia de HRB al ejercicio es frecuente en la población asmática estudiada, pero menor que la reportada por países occidentales, donde los datos alcanzan hasta el 70% de los niños con asma evaluados.

En 2005, *Porsberg y col* (170), teniendo en cuenta la diversidad de resultados publicados hasta ese momento, estudiaron la prevalencia de HRB a la histamina o al ejercicio en una población infantil de 281 estudiantes matriculados, con edades entre 7 y 17 años.

A todos ellos se les realizaron pruebas de función pulmonar, sensibilidad a alérgenos, provocación con histamina y con ejercicio, y se les hizo un seguimiento durante 12 años.

Los resultados obtenidos mostraron *HRB a la histamina* en un 22% de los sujetos, *HRB al ejercicio* en un 12%. Hasta un 29% presentaron HRB mediante alguno de los dos métodos de provocación.

Durante el seguimiento de 12 años, el 37,9% de los *HRB a la histamina* y el 30% de los que mostraron *HRB al ejercicio*, desarrollaron asma activa, mientras sólo el 5% de estos sujetos resultaron negativos para asma.

Los sujetos con HRB a histamina que desarrollaron asma mostraron factores de riesgo como: asma paterna (OR = 12,6; IC 95% = 1,5 - 108,5), animales domésticos con pelo (OR = 6,0; IC 95% = 1,2 - 19,6), y dermatitis y/o rinitis en la infancia (OR = 2,2; IC 95% = 1,1 - 5,1).

En los chicos que desarrollaron HRB al ejercicio no se identificaron factores de riesgo de padecer asma.

Con estos datos, los autores concluyeron, que los niños asintomáticos que muestran HRB a la histamina o al ejercicio, tienen mayor riesgo de padecer asma en la vida adulta. En los primeros, HRB a histamina, además de existir una predisposición genética, se presume que tener animales de pelo y dermatitis o rinitis, aumenta el riesgo de asma en la vida adulta.

En el año **2005**, Carvajal-Ureña y col (171), analizan las variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas relacionados con el asma de la población infantil y adolescente española, dentro del estudio ISAAC, fase III España.

La muestra es amplia, 28.445 niños repartidos en diferentes provincias, entre las que se encuentra Madrid, ciudad, donde realizamos nuestro propio estudio.

La muestra estaba formada por dos grupos bien definidos por su edad, entre los que estaba el grupo de adolescentes de 13-14 años, similar al que compuso nuestra población de estudio.

En el estudio recogen los datos mediante la aplicación del cuestionario ISAAC, que contestan los padres, en el caso de los niños, o el sujeto en el caso de los adolescentes.

En el grupo de adolescentes, de 13-14 años de edad, población similar a la estudiada por nosotros en esta tesis, además de otros muchos datos, los autores destacaron lo siguiente:

La prevalencia de *pitos en alguna ocasión*, fue del 19,6% (19,1-20,0) en el conjunto de la muestra, apareciendo en el 19,7% (18,2-21,3) en la provincia de Madrid.

La prevalencia de *pitos en los últimos 12 meses*, estuvo presente en el 10,6% (10,2-10,9) en el conjunto de las provincias, siendo del 10,1% (9,0-11,0) en Madrid.

La prevalencia de *pitos con ejercicio en los últimos 12 meses*, apareció en el 16,2% (15,8-16,7) de los cuestionarios de todo el país, siendo positivos en el 16,9% (15,5-18,4) de los entrevistados en Madrid.

El *antecedente de asma*, apareció con una prevalencia del 14,3% (13,9-14,7) en la muestra total, estando presente en el 14,2% (12,9-15,6) en el grupo de Madrid.

Los autores encontraron una considerable variación de la prevalencia de los síntomas de asma en las diferentes zonas geográficas, existiendo mayor frecuencia en los niños y adolescentes que viven en el noroeste de la península.

Los datos de Madrid se situaron muy próximos a la media nacional, con pequeñas variaciones en cada uno de los resultados expuestos.

En 2006, *Mashalane y col* (172), estudiaron la influencia de diversos factores de riesgo y la prevalencia de BIE en una población infantil escolarizada de una zona/ciudad de Sudáfrica.

Para ello sometieron a 495 niños a un test de esfuerzo en el que determinaron el PEF antes y en los minutos posteriores al ejercicio.

Definieron como HRB al ejercicio a todos los sujetos que mostraron una caída del PEF  $\geq 15\%$ , confirmada en dos ocasiones. Con este criterio encontraron una tasa de prevalencia de *HRB al ejercicio* del 7,26% (IC 95%: 4,5-9,3%).

Utilizando un criterio menos exigente, caída del PEF  $\geq 10\%$ , el porcentaje de *HRB al ejercicio* alcanzó el 15,69% (IC 95%: 10.6 - 20.8%).

El *síntoma más prevalente* en los pacientes con BIE fue la *disnea y la opresión torácica*, con una OR de 2,44 (IC 95%: 0,71 – 8,44) para la disnea y una OR de 2,33 (IC 95%: 0,59 – 9,24) para la opresión torácica.

Con estos datos los autores consideran que sus resultados son más elevados que los publicados hasta ese momento en continente africano, salvo un estudio publicado en Kenya. Igualmente encontraron una prevalencia más elevada en las zonas urbanas que en las rurales.

En 2006, *Asher y col* (45), publicaron los datos de la Fase III del estudio ISAAC a nivel internacional, valorando la tendencia en la prevalencia de los síntomas relacionados con el asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema en población joven.

Evaluaron, mediante cuestionario ISAAC, una muestra de 193.404 niños de 6-7 años y otra de 304.679 adolescentes de 13-14 años, en 33 y 56 países respectivamente.

Los autores analizaron los cambios sufridos en la población, desde la fase I del ISAAC, hasta esta fase III. A continuación exponemos los datos del grupo de adolescentes españoles, 13-14 años, 26.149 en total, incluidos en este estudio:

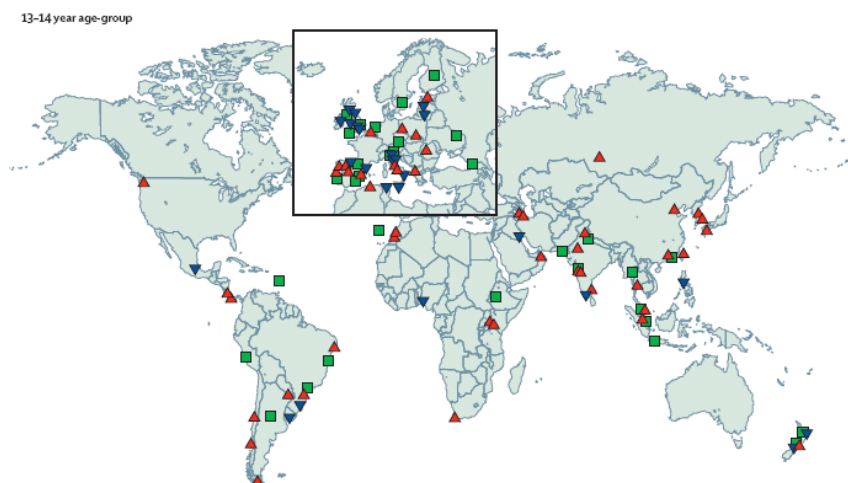
La prevalencia anual de *síntomas de asma* cambió del 9,3 al 9,6%, de la fase I a la III, resultando un incremento del 4%.

A continuación un mapa de variación de estos síntomas en todo el mundo. (□ estable; ▽ descenso; △ ascenso).



La prevalencia anual de *síntomas de rinoconjuntivitis alérgica*, varió del 13,9% al 15,0% de una fase a otra, resultando un incremento del 10%.

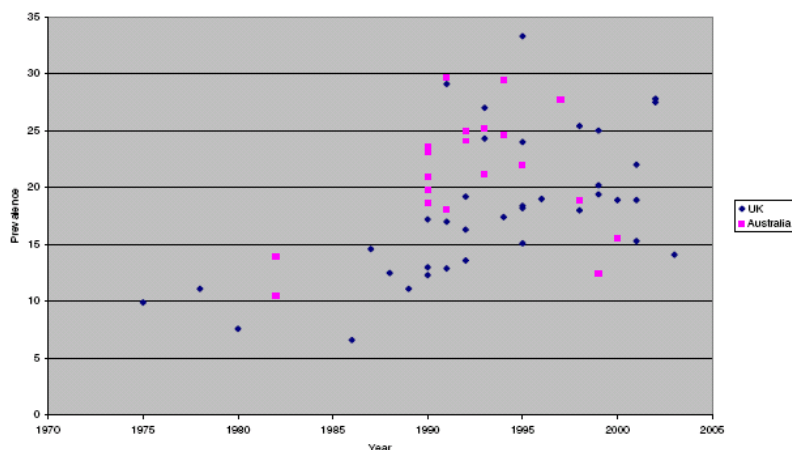
A continuación un mapa de variación de estos síntomas en todo el mundo. (□ estable; ▽ descenso; △ ascenso).



Los *síntomas de eczema* se redujeron del 4,1 al 4,0% entre ambas fases, con una reducción del 1%.

En el año **2008**, *Patel y col* (173), realizaron una revisión de los estudios publicados en inglés sobre prevalencia de síntomas relacionados con asma en todo el mundo.

Australia y el Reino Unido son los países que figuran en más publicaciones, mostrando las mayores tasas de prevalencia de estos síntomas, con una tendencia al alza que parece estabilizarse en los últimos años.



Etiopía fue el país con menor prevalencia de estos síntomas relacionados con el asma.

Los autores encontraron también que los estudios del ISAAC, muestran valores de prevalencia de síntomas relacionados con asma, superiores a los estudios realizados con cualquier otra metodología.

## C.6. CONCLUSIONES:

De los estudios epidemiológicos expuestos podemos extraer las siguientes conclusiones:

En la mayor parte de los estudios publicados, dentro de un objetivo general, que puede ser valorar la prevalencia de la enfermedad asmática en reposo o en ejercicio, los autores utilizan diferentes objetivos específicos.

En estos objetivos específicos, hay autores que estudian la frecuencia de antecedentes de enfermedad asmática, alérgica o atópica; otros valoran el uso de fármacos antiasmáticos; la mayoría investigan sobre la presencia de síntomas respiratorios en reposo o en ejercicio, anteriores o en los últimos 12 meses; muchos de ellos realizan pruebas para conocer la HRB a fármacos como la metacolina, histamina, ATP, soluciones inhaladas; una gran mayoría realizan pruebas de provocación con ejercicio o con HVE; y finalmente casi todos valoran la combinación de varios de ellos.

Los autores utilizan una gran variedad de definiciones. Así nos encontramos conceptos talos como: “solo pitos”, “solo síntomas asmáticos”, “solo síntomas alérgicos”, “antecedentes de asma”, antecedentes de alergia”, “síntomas de alergia”, “asma, asma actual, asma activa, asma total, HRB aislada, HRB, AIE, BIE, DIE.

Existe una gran *variabilidad en los criterios establecidos para cualquier definición y diagnóstico*.

Para *las definiciones*, la mayoría utilizan los síntomas como primera herramienta que, combinándola con datos objetivos espirométricos o de test de provocación, permiten las definiciones finales de HRB, Asma, AIE, BIE, DIE.

Para *el diagnóstico*, cuando se trata de la valoración espirométrica en reposo, y especialmente cuando se evalúan las respuestas tras los test de provocación, se utilizan diferentes parámetros y criterios.

Los tres parámetros espirométrico-funcionales más utilizados han sido y son: el FEV<sub>1.0</sub>, el PEF y en un tercer plano el FEF<sub>25-75%</sub>.

Los criterios de normalidad o diagnóstico para estos parámetros en reposo, establecen un corte que se sitúa en el 80% del valor de referencia.

Cuando hablamos de la valoración espirométrica post-esfuerzo, el criterio diagnóstico se considera con caídas  $\geq$  al 10-15% del FEV<sub>1.0</sub>, 15-20% para el PEF y 20-25% para el FEF<sub>25-75%</sub>.

La prevalencia en los deportistas depende de numerosos factores.

En general, los deportistas, suelen tener una falta de conciencia de los síntomas respiratorios que sugieren BIE o AIE (73, 137).

Por eso, los deportistas han sido definidos como sujetos “fuera de onda”, incapaces de reconocer y relacionar con el BIE/AIE, síntomas respiratorios inespecíficos, tales como: cierto disconfort torácico, disnea y fatiga. Igualmente son incapaces de reconocer un problema de salud física, y si lo hacen no quieren admitirlo (174).

Igualmente, los deportistas con antecedentes de HRB o asma suelen percibir con dificultad su sintomatología, hecho que reduce las posibilidades de diagnóstico, por lo que el AIE se considera “infradiagnosticado” (96, 175, 176).

En cualquier caso, se aprecia un *aumento notable de la incidencia* de ambos diagnósticos, BIE/AIE.

Así, con los estudios disponibles, su número y las características de los mismos (caso-control, cohorte, transversales), podemos afirmar con un nivel de evidencia B, de acuerdo a la clasificación de Harbour y Millar (177), que los deportistas de élite tienen un riesgo elevado de asma e HRB, particularmente en los deportes de resistencia (41).

Los *deportes más exigentes (resistencia)*, como carrera, ciclismo y natación, muestran una presencia importante de asmáticos con ejercicio.

Como razones que justifican este aumento de incidencia se han propuesto, el aumento de incidencia del asma general, el cambio en los sistemas de entrenamiento cada vez más exigentes, la modificación de los ambientes en los que se practican determinados deportes y, por último, la mejora en los métodos de detección y diagnóstico.

El *gran volumen e intensidad de ejercicio* puede provocar reducciones en la inmunidad y resistencia a infecciones, con episodios de repetición que favorecen la aparición de HRB (178).

En los nadadores, las razones que provocan mayor incidencia de asma y AIE estarían relacionadas con el aumento en los volúmenes e intensidades del entrenamiento (>30 horas/semana y tasas de ventilación>30 l/min) (147), con *la exposición a irritantes* (hipoclorito volatilizado, clorina gas, otros derivados clorados) (179); y con *la exposición a alergenios ambientales* (polen) (144).

Los *deportes de invierno*, especialmente el esquí de fondo, presentan, también, un elevado número de afectados.

En esta especialidad, existe una relación directa con la práctica en altitud con *aire frío, seco y en ocasiones muy polinizado* (180).

En otras especialidades practicadas en instalaciones cubiertas la relación se establece con el *aire contaminado* por CO, NO, y otros compuestos químicos volátiles, derivados de la combustión del tabaco y de los sistemas empleados para el enfriamiento de los pabellones de hielo. En ambientes fríos de pabellones cubiertos, se han encontrado >3.000 ppm de NO, cifra superior a la permitida, pues los sanos toleran 1000 ppm, mientras que los asmáticos sólo toleran 500 ppm (181).

El BIE es más frecuente y severo en los *deportes intensos*, particularmente los desarrollados en ambientes fríos como el hockey hielo, el esquí de fondo. Por el contrario es menos prevalente en deportes menos intensos como los de raqueta o el béisbol (154, 182, 183).



También merece especial atención la propuesta de “*asma como enfermedad ocupacional*” entre los deportistas, propuesta que se basa en diferentes mecanismos responsables de la HRB en los afectados. Los deportistas más susceptibles que sufren una exposición ambiental exagerada (ventilación factor determinante), presentarían inflamación repetida que sobrestimula los mecanismos protectores, éstos se agotarían favoreciendo la aparición de infecciones respiratorias recurrentes que perpetuarían la inflamación y generarían HRB (178).

Las mujeres si son deportistas que entrenan un gran número de horas semanales están más afectadas por el problema que los varones de condición similar (106).

Los niños y adolescentes son un grupo de especial incidencia, mostrando la mayoría de los estudios, gran presencia de antecedentes de asma, alergia, atopia, síntomas respiratorios en reposo y especialmente tras ejercicio, que se consideran factores de riesgo de asma o AIE en el futuro.

Los niños muestran HRB aislada, en respuesta a fármacos y/o a ejercicio. Esta HRB suele presentarse en los niños que presentan factores de riesgo, con tasas de prevalencia importantes.

La presencia de HRB con síntomas, también es elevada, y sugiere AIE/BIE en este grupo de población más joven.

## **D. FISIOPATOLOGÍA:**

### **D.1. REGULACIÓN DEL CALIBRE VÍAS RESPIRATORIAS:**

La inervación de las vías respiratorias es principalmente de origen parasimpático, siendo la influencia simpática escasa (184).

Durante el *reposo*, el nervio vago, con gran actividad, suministra el control parasimpático ocasionando mayor tonicidad y broncoconstricción.

Con el *comienzo del ejercicio*, el nervio vago reduce su influencia, disminuye la actividad del parasimpático ocasionando relajación del músculo de la vía respiratoria y reduciendo la producción de moco (185).

*Durante el ejercicio*, en contra de lo que cabría esperar, la influencia directa del sistema nervioso simpático sobre las vías respiratorias es mínima. El incremento de catecolaminas circulantes asociadas con el ejercicio, lejos de ocasionar broncodilatación e incremento en la producción de moco, actúan escasamente sobre las vías respiratorias y a penas genera mayor apertura en el calibre del árbol respiratorio (186).

Aunque esta broncodilatación derivada del estímulo fisiológico de las catecolaminas circulantes, no alcance un alto nivel, se ha demostrado que existe potencial para la misma, pues la aplicación complementaria de estimulantes adrenérgicos, sí es capaz de potenciar la broncodilatación durante el ejercicio (185).

Además del limitado efecto de las catecolaminas circulantes, existen numerosos mediadores bioquímicos que, generados local y/o sistémicamente pueden modular el potencial de broncoconstricción o broncodilatación (187, 188).

La histamina, los leucotrienos y las prostaglandinas D<sub>2</sub>, pueden ser liberados de las células inflamatorias y epiteliales de las vías respiratorias ocasionando broncoconstricción.

Igualmente, la prostaglandina E<sub>2</sub> puede ser liberada de los mastocitos y células epiteliales de las vías respiratorias y producir broncodilatación (187, 188).

El óxido nítrico, se encuentra también en los tejidos de las vías respiratorias, y potencialmente puede ocasionar broncodilatación (189).

Sin embargo, cuando aplicamos inhibidores farmacológicos de estos mediadores (antihistamínicos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, inhibidores del óxido nítrico), no se produce un cambio significativo en el calibre de las vías aéreas, ni en sujetos sanos ni en aquellos con AIE (189-192).

Esto significa que, aunque estos mediadores pueden alterar el diámetro de las vías respiratorias, no hay evidencia de que actúen normalmente para regular el calibre de las vías aéreas durante el ejercicio.

La única excepción parcial se da con los bloqueadores de leucotrienos, pues no siendo activos en los no asmáticos, lo son en los pacientes con AIE (193).

Durante la *recuperación del ejercicio*, las cosas vuelven a su situación de reposo, con una fase inicial rápida y una fase posterior más lenta. El sistema nervioso autónomo y su influencia sobre el sistema respiratorio no son ajenos a esta dinámica.

## **D.2. REGULACIÓN DEL CALIBRE DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN PACIENTES “NO ASMÁTICOS”:**

En los sujetos sanos, no asmáticos, parece claro que durante el ejercicio predomina la broncodilatación. Tal como hemos adelantado el mecanismo para esta dilatación durante el esfuerzo, se basa principalmente en la reducción del tono vagal durante el ejercicio (186).

Este hecho se relató exhaustivamente en una antigua revisión sobre este tema realizada en **1992**, por *Freedman y col* (194). Los autores demostraron que durante el ejercicio se ponen en juego todos los factores potencialmente broncodilatadores, y por tanto las vías respiratorias se dilatan al máximo.

En esa misma revisión Freedman recuerda que, durante el reposo, las vías respiratorias se encuentran cercanas a su máximo estado de broncodilatación, no existiendo tanta diferencia en los valores de resistencia desde la situación de reposo al máximo esfuerzo.

Estas afirmaciones fueron corroboradas posteriormente, en **1992** por *Beck y col* (195). , y en **2005** por *Pichon y col* (185), mediante valoraciones de la resistencia de las vías respiratorias durante el ejercicio en sujetos sanos.

Los autores observaron una escasa variación de la resistencia, en sujetos sometidos a un ejercicio de 6 minutos de duración a intensidad constante, con anulación vagal completa e incremento de catecolaminas circulantes.

Con estos datos concluyeron diciendo que el ejercicio produce un escaso efecto sobre la resistencia de las vía aéreas.

Ahora bien, como ya hemos comentado anteriormente, la capacidad de broncodilatación del ejercicio en sujetos sanos puede ponerse de manifiesto cuando, previamente, constreñimos las vías respiratorias de forma farmacológica y sometemos al sujeto a ejercicio.

Esto fue sugerido en **1970** por Kagawa y col (196), y en **1984** por Warren y col (186), quienes con diferentes fármacos (propanolol intravenoso, atropina intravenosa y propanolol oral), demostraron que las vías broncoconstreñidas antes del ejercicio, se dilatan con ejercicios de corta duración y moderada intensidad (186, 196).

Para aportar mas conocimiento a este tema, en **1988**, Freedman y col (197) estudiaron las variaciones de la resistencia de las vías aéreas de sujetos no asmáticos previamente broncoconstreñidos con metacolina inhalada.

Demostraron una caída de la misma, tanto si realizaban ejercicio como si realizaban hiperventilación voluntaria eucápnic.

Los autores concluyeron que la hiperventilación y el ejercicio provocan una reducción de la resistencia durante el ejercicio, la cual puede explicarse por la hiperventilación de la maniobra y del ejercicio.

En el año **2006**, Gotshall y col (198) resumieron el tema, afirmando que los sujetos sanos no asmáticos, en reposo, tienen sus vías esencialmente dilatadas al máximo. Tras ejercicio se produce una pequeña reducción de la resistencia. Sin embargo, cuando las vías son previamente constreñidas con fármacos, se puede objetivar el efecto potente broncodilatador del ejercicio y de la elevada ventilación “per se” que le acompaña.

El mecanismo por el que se produce la broncodilatación no está del todo aclarado y necesita más estudios que independicen todas las co-variables que acompañan al ejercicio y no a la HVE, tales como estiramiento de las vías respiratorias, volumen pulmonar, catecolaminas.

### **D.3. REGULACIÓN DEL CALIBRE DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN PACIENTES “ASMÁTICOS”:**

A diferencia de los sujetos sanos, los individuos asmáticos presentan una función pulmonar *en reposo* que puede diferir desde normal hasta varios grados de discapacidad, en función del estado/severidad de su enfermedad y del grado de control de la misma.

La *respuesta al ejercicio* de las vías respiratorias de los pacientes asmáticos, demuestra habitualmente una broncoconstricción *post-ejercicio* (AIE o BIE), que puede ser más o menos evidente en función del grado de control o estatus funcional del reposo.

El comportamiento de las vías aéreas de los pacientes asmáticos durante el ejercicio ha sido estudiado por diferentes autores.

Los primeros datos sobre la respuesta de las vías aéreas al *ejercicio* en pacientes asmáticos fueron publicados en **1950** por Marshall y col (199), con una escasa muestra de sujetos (3 asmáticos) y por tanto insuficiente para obtener conclusiones.

En **1960** Ergnstrom y col y col (200), y en **1963** Stirling y col (201), demostraron una reducción de la resistencia de las vías aéreas en sendos grupos de pacientes asmáticos sometidos a ejercicio.

Los autores utilizaron las modificaciones del PEF o del FEV<sub>1.0</sub>, como parámetros espirométrico indicadores de la constricción o dilatación de las vías respiratorias.

Más adelante, en **1983**, Stirling y col (202), utilizaron muestras algo mayores con 11 sujetos asmáticos que presentaban una obstrucción leve de las vías respiratorias en reposo (FEV<sub>1.0</sub> medio del 78% de su valor de referencia).

Aplicaron un protocolo de ejercicio de 12 minutos de duración, realizado a una intensidad que les llevó al 75% de su FC máxima teórica.

Los autores demostraron una respuesta broncodilatadora, objetivando un descenso significativo (2,9-2,4 cm H<sub>2</sub>O/L/seg) de la resistencia de sus vías respiratorias durante el ejercicio y un mayor descenso (hasta 6,5 cm H<sub>2</sub>O/L/seg) en la recuperación..

En el mismo estudio a un grupo de asmáticos en días diferentes se le administró histamina o placebo.

Con la administración de la histamina, se produjo una respuesta broncoconstrictora, con un incremento de la resistencia de las vías respiratorias del 212%, cuando se administró en reposo, del 67% si se administró durante el ejercicio y del 29% cuando se administró durante HVE.

Los autores concluyeron, reconociendo el efecto protector del ejercicio y la HVE sobre las vías respiratorias, reduciendo el impacto de la histamina (202).

Al conseguir el efecto broncodilatador con HVE, los autores reafirmaron el concepto de que las ventilaciones elevadas durante el ejercicio son las realmente importantes para conseguir la broncodilatación.

En otro estudio más reciente de **1993**, *Lane y col* (203), demostraron como en 5 asmáticos sometidos a ejercicio de corta duración, se produjo una respuesta broncodilatadora, objetivada con reducción significativa, media del 30%, de la resistencia en las vías respiratorias de los asmáticos estudiados.

Dicho todo esto, se ha valorado y visto que la dependencia de la respuesta broncodilatadora que ocasiona el ejercicio está en relación con el tipo de ejercicio realizado.

Así lo demuestra un estudio realizado en **1994** por *Beck y col* (204), con pacientes asmáticos con un FEV<sub>1.0</sub> medio normal, pero con un rango del 69-118% de su referencia, sometidos a tres protocolos diferentes.

El primer protocolo fue una carga continua (36 minutos al 50% del  $VO_{2\max}$ ); el segundo ejercicio interválico al 40% del  $VO_{2\max}$ ; y el tercero carga incremental hasta el máximo esfuerzo.

El *protocolo constante* ocasionó una reducción ligera en la función pulmonar durante el ejercicio, con caídas medias del  $FEV_{1,0}$  inferiores al 10%, y una reducción dramática durante la recuperación del esfuerzo. Esta caída se relacionaba con la duración del ejercicio.

En el *protocolo interválico*, el  $FEV_{1,0}$  se relacionó con la intensidad del ejercicio, apareciendo una reducción en las intensidades bajas, pero incrementándose en las cargas más elevadas.

Durante este protocolo interválico, en las intensidades bajas, el ejercicio mostró escasa influencia broncodilatadora, pero a medida que se incrementaba la intensidad del esfuerzo, aparecía el efecto broncodilatador del mismo, siendo capaz de reducir e incluso contrarrestar la broncoconstricción del asma.

En el *protocolo incremental* los sujetos asmáticos presentaron escasas modificaciones del  $FEV_{1,0}$  durante el ejercicio, pero mostraron la típica reducción del  $FEV_{1,0}$  post-ejercicio.

Todos estos datos sugieren la posibilidad de que la duración del ejercicio pueda reducir la función pulmonar durante el ejercicio en los pacientes asmáticos.

En otro estudio realizado en **1995** por Suman y col (205), se valoró igualmente la influencia del un ejercicio de corta y larga duración sobre la función pulmonar (evaluando el  $FEV_{1,0}$  y la resistencia de las vías aéreas) de los pacientes asmáticos.

Para ello sometieron a 6 pacientes asmáticos a un ejercicio interválico al 60-85% del  $VO_{2\max}$  y a un ejercicio continuo de 20 minutos duración a la misma intensidad.

Los resultados confirmaron que el *ejercicio interválico* de corta duración no produce grandes cambios en el  $FEV_{1,0}$  y en la resistencia de las vías aéreas durante el ejercicio, pero sí los modifica tras finalizar el mismo.

Igualmente se confirmaron los hallazgos sobre el *ejercicio continuo*, mostrando un descenso significativo del  $FEV_{1,0}$  durante el ejercicio seguido por un descenso muy marcado en la recuperación post-ejercicio.



Los datos de resistencia de vías aéreas confirmaron una caída inicial, seguida de un incremento al final del ejercicio y un incremento espectacular en la recuperación post-ejercicio.

Con los resultados de este estudio, los autores concluyeron que, las vías aéreas de los pacientes asmáticos se dilatan inicialmente con ejercicio, se constriñen cuando el ejercicio continúa, y presentan una broncoconstricción adicional en el post-ejercicio.

Para mejorar la comprensión de este tema, en **1999**, el mismo Beck y col (195), mostraron los datos de un nuevo estudio, que incluía, no sólo pacientes asmáticos, sino también un grupo control, de sujetos no asmáticos.

En reposo tan solo el grupo de asmáticos mostró una reducción significativa en los parámetros estudiados.

Tras un protocolo de *ejercicio continuo*, con 6 minutos de duración, al 60% del  $VO_{2\max}$ , ninguno de los dos grupos mostró cambios significativos en el calibre de las vías respiratorias valorado por dos técnicas ( $FEV_{1.0}$  y resistencia de las vías aéreas).

Sin embargo, en la fase de recuperación post-ejercicio, el grupo de asmáticos demostró una broncoconstricción marcada.

Con estos datos los autores refuerzan la idea de que un ejercicio de corta duración no genera broncoconstricción durante el ejercicio en pacientes asmáticos, manteniéndose las vías respiratorias con una resistencia similar a la de reposo.

Finalmente para valorar el efecto de los ejercicios de larga duración sobre la resistencia de las vías aéreas, en **1999**, Suman y col (206) evaluaron a 6 pacientes asmáticos a los que aplicaron un protocolo de provocación con ejercicio, con 20 minutos de duración, a una intensidad del 70-85% del  $VO_{2\max}$ . Posteriormente ejecutaron un protocolo de HVE a la misma tasa de ventilación alcanzada durante el ejercicio.

Los valores de función pulmonar en reposo fueron normales para todos menos 2 sujetos asmáticos.

Con el *ejercicio de larga duración*, inicialmente se produjo un descenso ligero de la resistencia de las vías respiratorias, broncodilatación. En una segunda fase, hacia la finalización del esfuerzo, se apreció un aumento de la resistencia superior al 50%. En el período post-ejercicio la resistencia aérea mostró su incremento habitual, evidenciando una broncoconstricción.

Todos los datos corroboran los estudios previos, salvo en un detalle y es que la HVE en este estudio no mostró aumento de la resistencia de vías aéreas durante el ejercicio. Esto sugirió que la HVE y el ejercicio pueden comportarse de manera distinta, opuesta, cuando el protocolo es de 20 minutos.

Resumiendo, podemos concluir como lo hicieron, en **2006**, Gotshall y col (198).

Los datos derivados de los protocolos de *ejercicio de corta duración* (<15 minutos), soportan la idea de que el ejercicio (hiperventilación) actúa como broncodilatador, tanto en individuos sanos como asmáticos.

Los escasos datos derivados de protocolos de *ejercicio de mayor duración* (20-30 minutos), sugieren que el ejercicio dinámico provoca un descenso en la función de la vía respiratoria en los sujetos asmáticos, existiendo una falta de datos para concluir sobre el comportamiento de los individuos sanos no asmáticos.

Debe existir un mecanismo potencial, todavía por determinar, por el cual se produce una broncodilatación en las primeras fases del esfuerzo, que evoluciona a broncoconstricción en las últimas fases del mismo.

Probablemente las vías respiratorias de los *asmáticos* con buen (no constreñidas en reposo) o mal control (ya constreñidas en reposo) responden de forma diferente.

El incremento de la ventilación “per se” puede ser un mecanismo principal que contribuye a la broncodilatación asociada con ejercicio dinámico de corta duración. Cuando el ejercicio dinámico se prolonga o extiende más allá de los 20 minutos, se produce una divergencia en el efecto del ejercicio y la hiperventilación.

El ejercicio de prensa manual, independiente de la hiperventilación, puede provocar broncodilatación, probablemente por vía refleja. Esto aboga por la existencia de múltiples mecanismos potenciales que pueden alterar el calibre de las vías respiratorias bajo circunstancias particulares.

En cualquier caso parece que el ejercicio dinámico, la hiperventilación voluntaria y el ejercicio de prensa manual, parecen invocar broncodilatación en los sujetos asmáticos, especialmente en aquellos con broncoconstricción inicial de las vías respiratorias.

Los *sujetos sanos* en reposo presentan un estado de broncodilatación máxima o cercana al máximo, con escasa o nula respuesta al ejercicio dinámico de corta duración.

Cuando prolongamos la duración del ejercicio, parece ser que la vía respiratoria podría permanecer estable, en sanos y asmáticos, pero la evidencia muestra una reducción en la broncodilatación inicial y un incremento en la broncoconstricción final del ejercicio, en los pacientes asmáticos.

## E. DIAGNÓSTICO:

Durante muchos años, el asma y el AIE/BIE fueron procesos infra diagnosticados, pero con el transcurso del tiempo, esta tendencia se ha ido corrigiendo, aunque resta un largo camino por recorrer.

El cambio se ha producido merced a los esfuerzos encaminados a la búsqueda activa de casos, con una extraordinaria mejora en la detección y el diagnóstico del asma y del AIE.

Como muestra de ello hemos expuesto, en capítulos anteriores, una larga lista de trabajos que, con el objetivo general de conocer la prevalencia de este problema, ensayan, afinan y describen los diferentes métodos de detección y diagnóstico.

Como hemos apreciado, actualmente, existen múltiples métodos diagnósticos para AIE/BIE. Los más frecuentemente utilizados son los que se basan en la historia clínica, los que realizan test de valoración funcional respiratoria y el grupo de los test de provocación directa o indirecta, realizados, tanto en laboratorio como en el propio campo/pista o entrenamiento/competición.

La prevalencia de asma en deportistas, cuyo diagnóstico se basa en los cuestionarios de síntomas o antecedentes de asma con diagnóstico previo por un médico, es mucho más baja que la obtenida mediante test de provocación farmacológica o con ejercicio. Los test de provocación farmacológica son parecen mostrar mayor capacidad de discriminación, detección o cribado, del AIE y/o el BIE (97, 102, 106, 108, 116, 117, 120, 126, 135).

En los últimos años se han y están desarrollando métodos alternativos que de forma más o menos directa tratan de detectar alteraciones que, son comunes en los pacientes asmáticos genéricos y/o inducidos por ejercicio, y que son y serán de utilidad en el cribado y diagnóstico del AIE/BIE (41, 60, 71, 73, 81, 87, 107, 126, 182, 207-218).

## **E.1. HISTORIA CLÍNICA. CUESTIONARIOS. ENTREVISTA CLÍNICA.**

Con la intención de detectar o cribar el AIE/BIE, los pacientes con riesgo o clínica sospechosa, pueden ser evaluados mediante cuestionarios y/o entrevista clínica que permita tras una anamnesis dirigida, detallada y específica, aumentar la sospecha de esta situación patológica.

Mediante los cuestionarios y/o la entrevista clínica, tratamos de obtener datos sobre la presencia de síntomas típicos, antecedentes o “factores de riesgo, y uso de fármacos relacionados con el asma y/o AIE/BIE.

En *primer lugar* es de gran interés conocer la presencia anterior o reciente de síntomas respiratorios específicos, relacionados o no con el ejercicio. Estos síntomas pueden presentarse de forma individual o combinada.

En *segundo lugar* es fundamental conocer la existencia de ciertos antecedentes de enfermedad.

Las más directamente implicadas, y por tanto consideradas de mayor valor, son el asma/AIE/BIE, la alergia y/o la atopia.

Existen otras enfermedades relacionadas, no de tan alto valor, que se consideran, igualmente factores de riesgo. Es el caso de todas aquellas que afectando a las vías respiratorias altas (rinitis de repetición, la sinusitis, los pólipos nasales, la desviación del septum nasal, las vegetaciones adenoides), dificultan la respiración nasal y evitan el acondicionamiento del aire inspirado, haciéndolo más agresivo hacia la mucosa de las vías respiratorias más bajas.

En *tercer lugar* es, también, importante conocer si el paciente ha utilizado o utiliza en este momento fármacos, especialmente antiasmáticos, pero sin olvidar antialérgicos, anticatarrales, que nos pueden orientar hacia la presencia de enfermedades relacionadas.

Por último, la presencia de infecciones respiratorias de repetición, o los cambios inexplicados en el rendimiento deportivo, pueden aportarnos luz en la búsqueda del diagnóstico de asma y/o AIE/BIE.

Esta valoración inicial, puede adquirir diversos formatos:

*Autocuestionario:* respuestas, por parte del paciente/deportista, a una serie de preguntas, la mayoría cerradas, que incluyen: síntomas, factores de riesgo de AIE/BIE, tratamientos relacionados.

*Cuestionario tutelado:* respuestas, por parte del paciente/deportista, a unas preguntas, la mayor parte, cerradas y similares al apartado anterior, con la tutela de sus padres/tutores y/o del personal sanitario.

*Entrevista clínica:* interrogatorio/anamnesis, más abierta, realizado por el personal sanitario al paciente/deportista con o sin ayuda de padres/tutores.

## SINTOMAS:

En los pacientes asmáticos y no asmáticos, la presentación clínica del AIE/BIE incluye “*síntomas mayores*” como tos, pitos, disnea y opresión torácica. Estos síntomas pueden ocurrir durante el ejercicio, pero habitualmente suceden en los 5 a 30 minutos de finalizar un ejercicio con las características asmógenas suficientes (36, 73, 74, 120, 135, 218, 219).

Además de los síntomas descritos, algunos autores, recuerdan que el AIE/BIE, puede manifestarse con otros “*síntomas menores*”, como: epigastralgia, sensación de “fuera de onda”, mareos, cefalea, calambres musculares, dolor y molestia torácica (218).

Otros autores, establecen la posibilidad de que, en algunos individuos, el AIE se manifieste tan sólo con un “*único síntoma*”, por ejemplo: tos, disnea, tanto durante como después del ejercicio (220).

Para otros autores, el dolor torácico podría ser la única manifestación de AIE en niños y adolescentes (221).

Igualmente, otras publicaciones, establecen la posibilidad de que el AIE se manifieste únicamente o acompañado de dificultad para eliminar la infecciones respiratorias, tos en el vestuario, dificultad para dormir por síntomas nocturnos, pesadez de piernas, rechazo de la actividad, reducción estacional del rendimiento, molestia faríngea, etc. (71, 81, 94, 96, 109).

En 1985, *Rice y col* (92), plantearon uno de los primeros estudios de prevalencia de AIE en 983 deportistas colegiales.

Los sujetos fueron entrevistados para obtener síntomas y distrés respiratorio relacionados con el ejercicio y, posteriormente, sometidos a un test de provocación con ejercicio en laboratorio.

La presencia de AIE fue detectada en 28 deportistas, el 2,8% de la muestra. Sólo en 9 de ellos, es decir el 32,1% habían sido detectados por cuestionario.

En 1993, *Rupp y col* (96), realizaron un estudio en 166 estudiantes de 12 a 18 años, para evaluar la presencia de AIE.

Todos completaron un cuestionario y fueron entrevistados específicamente para detectar factores de riesgo de AIE. Un 21% mostró riesgo de AIE, mientras que el 79% restante no mostró ningún factor en el cuestionario entrevista.

Entre los sujetos con factores de riesgo de AIE, obtenido mediante cuestionario, tan sólo el 17% confirmó su AIE mediante la provocación con ejercicio.

En el grupo de estudiantes sin factores de riesgo de asma, hubo un 12% que mostró AIE, la cual habría pasado desapercibida sin esta prueba.

De todos los sujetos considerados con AIE, el 64% no fueron identificados con los métodos de cribado. Por ello los autores concluyeron diciendo que la HHCC y la espirometría basal, pueden ser insuficientes para el cribado del AIE en adolescentes.

En 1994, Heir y col (222), en un estudio realizado con 153 esquiadores de fondo de alto nivel y 306 controles para conocer la prevalencia de asma, destacaron algunos resultados del cuestionario aplicado a los participantes.

La mayoría de los deportistas que mostraban antecedente de asma (14%), lo referían a etapas más avanzadas de su vida, adolescencia-adulta, que los sujetos pertenecientes al grupo control (5%), que lo referían a la infancia.

Igualmente, los deportista, mostraron un mayor uso de medicación antiasmática.

En el cuestionario de síntomas, los deportistas mostraron opresión torácica/disnea, tos, pitos y producción de moco, 2-3 veces más que los sujetos del grupo control.

En 1994, Larsson y col (210), utilizaron un cuestionario basado en el “*Medical Research Council Questionnaire*” para valorar a un colectivo de 305 esquiadores de fondo del equipo nacional, de las escuelas de secundaria y del ejército nacional sueco. Igualmente utilizaron un grupo control con 141 estudiantes de secundaria.

Del estudio se derivó una mayor prevalencia de asma en los esquiadores (15%) que en los controles (5%), mostrando los afectados una mayor tasa de respuestas positivas a todas las cuestiones sobre antecedentes de asma y presencia de síntomas respiratorios asociados con asma.

En el año 1998, Weiler y col (120), publican los datos de un estudio realizado con los olímpicos americanos que acudieron a los JJOO de Atlanta 1996.

Los autores describieron una alta prevalencia de síntomas respiratorios entre los deportistas con antecedentes de asma o uso de antiasmáticos. Mostraron pitos (10,2%), opresión torácica (8,4%), tos relacionada con ejercicio (6,6%).



Los deportistas que no mostraban antecedente de asma, presentaron síntomas en menor cuantía. No obstante encontraron 24 deportistas no asmáticos que mostraron uno o varios síntomas respiratorios sugestivos de asma o BIE.

En 1999, *Storms y col* (218), nos recuerdan que la presentación clínica del AIE incluye una serie de síntomas mayores como tos, pitos, disnea y/o opresión torácica tras el ejercicio. Los autores también consideran la posibilidad de otros síntomas menores como el dolor de estómago, cefalea, sensación de “fuera de onda”, fatiga, calambres musculares, dolor torácico, discomfort torácico.

En otro trabajo publicado en el año 2000, *Weiler y col* (135), describió los hallazgos obtenidos mediante cuestionario de antecedentes y síntomas respiratorios y alérgicos.

Encontraron una elevada prevalencia de síntomas respiratorios que dificultan el deporte (12,2%), pitos en alguna ocasión (11,7%), opresión torácica (9,2%), síntomas respiratorios al correr (9,2%).

Al igual que habían encontrado en los JJOO de verano, detectaron algunos sujetos que no teniendo antecedentes de asma ni uso de medicación, mostraron síntomas respiratorios compatibles con asma o BIE.

En el año 2000, *Nystad y col* (106), mostraron mediante datos epidemiológicos obtenidos con deportistas nórdicos, que la presencia de cuestionarios positivos sobre síntomas de asma y/o el antecedente personal de asma diagnosticada por un médico, es dos veces más frecuentes en los deportistas de élite noruegos que en la población general de control.

En el año 2000, *Rundell y col* (223) seleccionaron a un grupo de deportistas de élite, olímpicos e internacionales, en los que se había demostrado AIE/BIE mediante un test de provocación con ejercicio. Todos ellos contestaron a un cuestionario de síntomas respiratorios más comunes: tos, pitos, producción de moco y opresión torácica/disnea.

El 91% de los deportistas con prueba de provocación positiva mostraron al menos uno de los síntomas. Esto ocurrió tan sólo en el 48% de los deportistas con test de provocación negativo.

El 78% de los sujetos con test provocación positivo, mostraron dos o más síntomas, mientras que esto ocurrió en tan sólo el 35% de los sujetos con test de provocación negativo.

Los síntomas más frecuentes fueron la tos, la producción de moco, la opresión torácica/disnea y los pitos, cuando el test fue positivo. Cambiando ligeramente el orden en los que mostraron test negativo: tos, opresión torácica/disnea, pitos, producción de moco.

Con estos datos, los autores consideran que el uso de cuestionarios para la detección y diagnóstico de AIE/BIE puede provocar un sobrediagnóstico y tratamiento innecesario, pudiendo alcanzar, según sus datos, al 33% de los sujetos estudiados.

En el año **2001**, *Rundell y col* (73), estudiaron a un grupo de 158 sujetos deportista olímpicos e internacionales, de diferentes especialidades deportivas.

Tras contestar a un cuestionario de síntomas respiratorios, todos los sujetos fueron sometidos a un test de provocación con ejercicio en campo/competición.

Los autores encontraron una mayor prevalencia de síntomas ( $\geq 2$  síntomas) en el grupo con test de provocación positiva (44%), comparado con los otros dos grupos borderline y negativos (22%) ( $p < 0,05$ ).

Sin embargo no hubo diferencias cuando valoraron la presencia de un solo síntoma, con la excepción de la tos, que fue más prevalente en el grupo con prueba de provocación positiva, comparado con los grupos que mostraron el test de provocación borderline o negativo ( $p < 0,05$ ).

Los autores concluyeron diciendo que, aunque los síntomas se han utilizado para estimar la prevalencia de asma e incluso para el diagnóstico, su verdadera utilidad debe reservarse al cribado epidemiológico, especialmente si aparecen  $\geq 2$  síntomas combinados en un mismo paciente.

Para estos autores, la utilización de los síntomas para el diagnóstico de AIE no es más predictor que “echar una moneda al aire”, y por tanto debe complementarse con pruebas de función pulmonar relacionadas con un esfuerzo específico.

Finalmente concluyeron que, en los deportistas de élite, la presencia de dos o más síntomas sugestivos de asma, tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 78% para la presencia de AIE/BIE diagnosticado con un test de provocación en campo.

Por otro lado demostraron que el 50% de los pacientes con una función pulmonar normal mostraban síntomas de AIE/BIE, y el 50% con función respiratoria alterada suelen presentarse asintomáticos.

En el año **2002**, Hammerman y col (109), estudiaron 801 estudiantes de 10 escuelas en áreas suburbanas de Pittsburgh, con la intención de detectar AIE en este grupo de jóvenes.

Utilizaron un cuestionario que incluía preguntas sobre antecedentes de asma rinitis alérgica y fiebre del heno, además de interrogar sobre la presencia de síntomas respiratorios como pitos, tos y opresión torácica. A continuación realizaron una determinación de PEF basal. Posteriormente, todos realizaron un test de carrera libre con determinaciones del PEF post-esfuerzo.

Los autores utilizaron un sistema de puntuación, descrito por Kukafka y col (104), en el que asignaban la siguiente puntuación: PEF 95-100% referencia: 2 puntos; PEF < 95% referencia: 1 punto; cualquier respuesta positiva sobre asma o alergia: 1 punto.

Se consideró sujeto de alto riesgo para AIE, aquel que mostraba puntuaciones  $\geq$  4 puntos.

Los autores encontraron 46/801 sujetos con antecedentes de AIE que fue confirmado con test carrera libre positivo.

Por otro lado 49/755 estudiantes restantes, sin antecedentes de AIE, también resultaron positivos en el test de carrera libre.

La prevalencia total de AIE alcanzó a 95/801 sujetos, lo que representó el 12%.

El cuestionario fue capaz de identificar 27 de los 49 sujetos sin antecedentes de asma pero con test carrera libre positivo.

El cuestionario fue también concordante con 668/706 sujetos que mostraron negatividad en el test de carrera libre.

En resumen, el VPP del cuestionario, para detectar AIE en sujetos sin asma conocida fue del 42%. El VPN fue del 97% en la misma población.

Cuando utilizaron la puntuación combinada (cuestionario y PEF) no hubo grandes modificaciones ni en la sensibilidad (42%), ni en la especificidad (95%) ni en el VPP (descendió al 34%), ni en el VPN (descendió al 95%).

De los sujetos con asma conocida, 39/46, el 85%, resultó positivo en el test de carrera libre, a pesar de estar tomando correctamente la medicación anti-asmática.

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la OMS (224), los autores concluyeron diciendo que, a pesar de que el VPN del cuestionario, del 85%, es aceptable, el VPP del 42% es probablemente inadecuado para un cribado a gran escala.

En un estudio realizado en 2003 por *Turcotte y col* (225), utilizando los datos sobre síntomas respiratorios (goteo post-nasal; disnea, opresión torácica, pitos y tos) y autopercepción de los síntomas, obtenidos mediante cuestionario, de 100 deportistas de alto nivel y 50 sedentarios de grupo control, encontraron que se podían detectar hasta el 84% de los sujetos con una PC20-histamina  $< 8$  mg/mL en deportistas y controles.

Los autores detectaron mediante el cuestionario que el 84% de los sujetos (37/44) presentaron HRB demostrada con una PC 20 histamina  $< 8$  mg/mL.

La sensibilidad de las cuestiones para detectar HRB fue variable, no existiendo diferencias significativas entre el grupo de deportistas y el grupo control, salvo la para el síntoma “tos” ( $p=0,007$ ), que apareció con más frecuencia en el grupo de deportistas que practican en ambientes de aire frío.

La especificidad de la disnea, opresión torácica y pitos (83%), fue mayor que la tos (77%) y que la autopercepción de síntomas (64%).

Tan solo 3 nadadores, 2 triatletas y 2 controles mostraron HRB a la histamina sin haber presentado ningún síntoma.

Los autores concluyeron que los cuestionarios de síntomas y sensaciones subjetivas, pueden ayudar a detectar HRB en los deportistas y controles, aunque pueden existir falsos negativos en algún subgrupo de nadadores, triatletas y controles.

Quizás por la presencia de falsos negativos, especialmente en los deportistas de alto nivel, la aparición de síntomas relacionados con el ejercicio/deporte no son tan buenos predictores de AIE, como lo son para la población general (73, 225, 226).

En conclusión, los deportistas de alto rendimiento, deben de ser evaluados más ampliamente, mediante test de provocación, antes de confirmar el diagnóstico y/o iniciar cualquier tipo de tratamiento para AIE, independientemente de los síntomas respiratorios relacionados con el esfuerzo, (227).

En el mismo año **2003**, los mismos *Turcotte y col* (228), describieron la prevalencia de los síntomas respiratorios de deportistas asmáticos y no asmáticos.

Los *deportistas con asma* contestaron afirmativamente a la presencia de “síntomas respiratorios con ejercicio” con la siguiente frecuencia: disnea (48,7%), flemas (22,8%), pitos (15.6%), tos (15.2%), y opresión torácica (7.4%).

Los mismos deportistas presentaron “síntomas respiratorios recientes con ejercicio” con una frecuencia de: disnea (25%), pitos (21,7%) y opresión torácica (17,4%).

Los *deportistas no diagnosticados de asma*, mostraron “síntomas respiratorios con ejercicio” con una frecuencia de: disnea (38,9%), pitos (3,6%) y opresión torácica (2,7%).

Como conclusión los autores afirmaron que la *disnea* es el síntoma más prevalente, entre todos los deportistas, asmáticos o no, alcanzando casi el 50% en los deportistas con asma.

Igualmente concluyeron que *los pitos y la tos*, están presentes en los deportistas asmáticos, pero muestran una baja prevalencia en los deportistas no asmáticos, incluso con valores inferiores a los de la población general.

En el mismo año **2003**, Anderson y col (121), entendiendo que la sensibilidad de estos síntomas no estaba bien documentada, aprovecharon su estudio con los deportistas que acudieron a los JJOO de invierno de Salt Lake City 200 para obtener alguna conclusión sobre el diagnóstico con cuestionarios.

Los autores consideraron que la tos tras ejercicio intenso se mostró como un predictor independiente de BIE. Esta predicción la confirmaron al hallar un test de provocación específico positivo en el 80% de los deportistas olímpicos tosedores.

En el año siguiente, **2004**, se publicó otro estudio desarrollado por Rabe y col (229), en el que participaron más de 29 países en Europa y América del Norte.

La muestra obtenida alcanzó a más de 10.000 pacientes asmáticos activos, es decir, los cuales habían tenido síntomas en el último año o que utilizaban medicación en ese momento.

Se pasó un cuestionario sobre síntomas respiratorios, percepción subjetiva de la severidad y control de su asma (uso de medicación, utilización de servicios sanitarios, absentismo escolar y laboral), a 7786 adultos y a 3153 niños.

Entre otros muchos resultados, los participantes de dicho estudio, mostraron síntomas respiratorios relacionados con el ejercicio en el 33-50% de los casos, concluyendo los autores que los síntomas con ejercicio son prevalentes y orientan sobre un mal control de la enfermedad.

En el mismo año **2004**, Alaranta y col (139), realizan un estudio financiado por el Comité Olímpico de Finlandia, en el que estudiaron mediante cuestionario a 494 deportistas y los compararon con 1504 sujetos jóvenes de la población general, que sirvieron como grupo control.

El 90,3% respondió al cuestionario, mostrando mayor número de respuestas positivas sobre “*antecedentes de asma*” en el grupo de deportistas (13,9%), comparado con el grupo control (8,4%).

El “*uso de medicación antiasmática*” fue, igualmente, superior entre los deportistas (9,6%), que en el grupo control (4,2%).

Los autores concluyeron que los deportistas muestran una mayor respuesta positiva a los cuestionarios de asma y uso de medicación, aunque en este caso no fue una respuesta paralela entre las dos cuestiones.

En el año **2004**, *Holzer y col* (36), publican un trabajo sobre cribado de BIE en deportistas de élite, en el cual deja claro que el cribado clínico del BIE, mediante cuestionarios, tiene una baja sensibilidad y especificidad.

Este hecho combinado con la exigencia del COI de pruebas objetivas que confirmen la presencia de asma o AIE, hace necesario la confirmación del diagnóstico de este problema, mediante pruebas complementarias.

En el año **2005**, *Dickinson y col* (230), estudiaron a los deportistas olímpicos del equipo británico que acudieron a los JJOO de Sidney 2000 y Atenas 2004.

Se examinaron los cuestionarios del equipo británico y fueron considerados asmáticos aquellos que cumplían los criterios definidos por la comisión médica de COI en 2001.

Independiente de la prevalencia encontrada, similar en ambos equipos (21,2% vs 29,7% en 2000 y 2004 respectivamente), los autores encontraron que entre los deportistas que acudieron a los JJOO de Atenas 2004, un 21% de los sujetos con antecedente de asma, resultó negativo en las pruebas objetivas. Según esto, el cuestionario, sobrediagnostica el problema.

Por otro lado encontraron que el 2,7% de los sujetos sin antecedente de asma conocida, resultó positivo en los test de provocación. Según este dato, hay un leve infradiagnóstico por parte del cuestionario.

Los autores concluyeron que los deportistas con antecedentes de asma deben de ser evaluados para garantizar una mejor detección y diagnóstico de AIE, que permita optimizar su manejo clínico.

En el año **2006**, el propio *Dickinson y col* (142), estudiaron a un colectivo de deportistas de invierno para comparar tres métodos de diagnóstico de AIE.

Los autores afirman que a pesar de la elevada prevalencia de AIE entre estos deportistas, muchos de ellos no muestran sintomatología respiratoria que pueda indicar este problema.

Así, de los 14 deportistas que completaron todo el estudio, solo 2 tenían antecedente de asma conocida.

Tras la prueba de provocación, 10 sujetos (incluidos los 2 asmáticos conocidos) mostraron positividad en alguno de los tres métodos de utilizados (HVE, ejercicio en laboratorio, ejercicio en campo).

Independientemente de que el test más sensible fue la HVE, los autores concluyeron diciendo que los deportistas de invierno deben de ser testado para AIE con algún método de provocación, pues el cuestionario no es suficiente para el cribado.

En el año **2007**, Weiler y col (81), analizando, entre otras materias, la presentación clínica del AIE, concluye diciendo que el uso de autocuestionarios de síntomas no puede ser aconsejado con fines diagnósticos de AIE sin que vaya acompañado de un test de provocación confirmatorio (ejemplo: test de provocación con ejercicio).

En el mismo año **2007**, Parsons y col (219) , cuestionaron la especificidad del diagnóstico de BIE basado en la HHCC, en un grupo de 107 deportistas.

Tras rellenar cuestionarios y realizar un test de provocación mediante HVE, en contraron un 39% de HVE positiva. De ellos, el 86% no tenía “*antecedentes de asma ni de AIE*”. Esto sugiere una falta de sensibilidad de los cuestionarios para detectar este problema.

Los *síntomas* tampoco fueron predictivos para BIE, pues la presencia de HVE positiva ocurrió en el 36% de los deportistas asintomáticos. En este caso la baja sensibilidad del cuestionario hubiese pasado por alto a este porcentaje de sujetos.

Los autores concluyeron que el uso de síntomas no es predictivo para documentar la presencia de BIE. El uso de los cuestionarios de antecedentes o síntomas, puede conducir a un mayor número de diagnósticos no seguros e incremento de la morbilidad.



En la guía de práctica clínica publicada recientemente, **2008**, por la *GINA* (86) se considera que entre los *deportistas de alto nivel* aparecen, con frecuencia, síntomas respiratorios durante e incluso después la práctica de ejercicio/deporte, que podrían sugerir asma.

Dentro de ellos, los más frecuentes son la disnea, los pitos, la tos, la opresión torácica y la expectoración relacionados con el esfuerzo.

En la siguiente tabla se describen las tasas de prevalencia de asma en deportistas basada en autocuestionarios de síntomas y antecedentes de asma diagnosticada por un médico, obtenidas en alguno de los múltiples estudios epidemiológicos realizados.

<b>Autores (ref.)</b>	<b>Año</b>	<b>Criterio Asma</b>	<b>Nº Deportistas/ Controles</b>	<b>% Prevalencia por Deportes</b>
Langedeau y col (108)	2000	AC/DM	100/50	CLD + MB (20); N (8); EF + P (28); TRI (8); C (4)
Weiler and Ryan (135)	2000	DM	196	DOI (22); C (-)
Nystad y col (106)	2000	AC	1620/1680	DM (10); C (7)
Weiler y col (120)	1998	DM	699	DOV (15); C (-)
Helenius y col (102)	1997	DM	213/124	CLD (17); Vy P (8); C (3)
Kujala y col (97)	1996	DM	1282/777	DM (2); C (4)
Hier y Oseid (126)	1994	DM	153/306	EF (14); C (5)
Voy (117)	1986	DM	597	DOV (11); C (-)
Fitch (116)	1984	DM	291	DOV (9); C (-)

AC: auto cuestionario; DM: diagnóstico medico previo; CLD: corredores larga distancia; MB: mountain bike; N: natación; EF: esquí fondo; P: patinaje; TRI: triatlón; C: controles; DOI: deportistas olímpicos de invierno; DM: Deportes miscelánea; DOV: deportistas olímpicos de verano; VyP: deportistas de velocidad y potencia;

En la siguiente tabla se describen las tasas de prevalencia de asma en deportistas basada test de provocación farmacológica y con ejercicio, obtenidas en alguno de los múltiples estudios epidemiológicos realizados.

<b>Autores (ref.)</b>	<b>Año</b>	<b>Método</b>	<b>N° Deportistas/ Controles</b>	<b>% Prevalencia por Deportes</b>
Langedeau y col (108)	2000	MTC $PC_{20} \leq 16$	100/50	CLD + MB (32); N (76); EF + P (52); TRI (32); C (28)
Wilber y col (136)	2000	$\nabla FEV_{1.0}$ $\geq 10\%$	170	DOI (23); C (-)
Mannix y col (231)	1999	$\nabla FEV_{1.0}$ $\geq 10\%$	29	P (31); C (-)
Leuppi y col (131)	1998	MTC $PD_{20} \leq 2$	50	B (21); HCK (35); C (-)
Helenius y col (103)	1998	HTM $PD_{15} \leq 1,6$	162/45	VyP (18); CLD (9); N (36); C (11)
Helenius y col (146)	1998	HTM $PD_{15} \leq 1,6$	29/19	N (48); C (16)
Schoene y col (101)	1997	$\nabla FEV_{1.0}$ $\geq 10\%$	189	ATL (15); C (-)
Potts y col	1996	MTC $PC_{20} \leq 16$	35/16	N (60); C (13)
Mannix y col (129)	1996	$\nabla FEV_{1.0}$ $\geq 10\%$	124	P (35); C (-)
Provost-Craig (128)	1996	$\nabla FEV_{1.0}$ $\geq 10\%$	100	P (30); C (-)

Sue-Chu y col (127)	1996	MTC $PD_{20} \leq 1800 \mu g$	171	EF (23); C (-)
Feinstein y col (98)	1996	$\nabla FEV_{1.0} \geq 15\%$	48	FA (19); C (-)
Feinstein y col (98)	1996	$\nabla FEV_{1.0} \geq 15\%$	48	FA (35); C (-)
Brudno y col (232)	1994	$\nabla FEV_{1.0} \geq 10\%$	397	DU (47); C (-)
Brudno y col (232)	1994	$\nabla FEV_{1.0} \geq 15\%$	397	DU (31); C (-)
Brudno y col (232)	1994	$\nabla FEV_{1.0} \geq 20\%$	397	DU (23); C (-)
Pierson y Voy (118)	1988	$\nabla FEV_{1.0} \geq 10\%$	597	DOV (14); C (-)
Weiler y col (32)	1986	MTC $PD_{20} \leq 25$	167/167	FA (50); B (25); C (4)

MTC: metacolina; HTM: histamina; CLD: corredores larga distancia; MB: mountain bike; N: natación; EF: esquí fondo; P: patinaje; TRI: triatlón; C: controles; DOI: deportistas olímpicos de invierno; DM: Deportes miscelánea; DOV: deportistas olímpicos de verano; VyP: deportistas de velocidad y potencia; B: baloncesto; FA: fútbol americano; DU: deportes universitarios; ATL: atletismo.

#### ANTECEDENTES DE ASMA, AIE/BIE:

Las cuestiones sobre antecedentes personales de riesgo, son de gran relevancia. Se considera factor de riesgo, toda situación que acompaña al sujeto, que puede aumentar la reactividad bronquial y por tanto la presencia de AIE/BIE.

La presencia de un antecedente de asma genérica o inespecífica se considera el principal factor de riesgo para AIE.

Está demostrado, que el esfuerzo físico intenso desencadena, con frecuencia, síntomas de asma en deportistas y no deportistas, que ya padecen esta enfermedad, fenómeno conocido frecuentemente como AIE (233, 234).

Es verdad, que el ejercicio físico puede, también, ocasionar síntomas de asma en sujetos que no presentan antecedente de enfermedad, hecho denominado habitualmente BIE (103, 108).

El AIE es común entre los adultos que tienen asma ligera-moderada y severa, especialmente si está mal controlada, provocando una limitación en su actividad física y empeorando su calidad de vida (70).

Cuando el asma está bien tratada se produce una reducción en los porcentajes de sujetos asmáticos que desarrollan AIE, cifrándose en el 50% de ellos (66)

Se han demostrado diferentes porcentajes de pacientes asmáticos que desarrollan AIE, apareciendo en el mejor de los casos en el 40% de los sujetos, pero alcanzando e incluso llegando a superar el 90%, en otros (27, 70, 84, 154, 235-237).

Las razones para este amplio rango, se relacionan con factores exógenos, tales como diferencias en la intensidad del ejercicio, carencia de uniformidad en los métodos de detección, falta de estandarización en las condiciones ambientales que influyen en la magnitud de la obstrucción, grado de control, etc.

Ya en el año **1971**, *Anderson y col* (238), y *Fitch y col* (236), describen que el 90% de los individuos con asma desarrollan AIE.

En el año **1976**, *Kawabori y col* (154), estudiaron la incidencia de AIE en un grupo de 134 niños asmáticos y 102 no asmáticos atópicos, comparándolo con un grupo de 56 niños sanos, mediante un test de provocación con ejercicio de 20 minutos.

La incidencia de AIE, entre los niños asmáticos fue del 63% alcanzando un 43% en los niños no asmáticos pero atópicos.

Los autores consideraron que el AIE es muy frecuente entre asmáticos y alérgicos, siendo la HHCC un medio sencillo para el diagnóstico de AIE.

En **1984**, Anderson y col (239), establecen que la presencia de AIE ocurre en casi todos los sujetos, cerca del 90%, de los deportistas con antecedente de asma.

Analizando detenidamente los trabajos que valoran el antecedente de asma como factor de riesgo de AIE, los mayores porcentajes aparecieron cuando el diagnóstico se hizo con test de laboratorio, alcanzando el 70-80% de los evaluados. Cuando la valoración se hizo con el test de campo el porcentaje se situó en valores algo inferiores, entre el 45-73% (158, 240-242).

Los datos referidos en **1985** por Lee y col (64) y posteriormente en el **2002** por Carlsen y col (78), sitúan la prevalencia de AIE en sujetos asmáticos que no reciben tratamiento antiinflamatorio en el 70-80% de los casos.

Como contraste a la elevada prevalencia de AIE en asmáticos, en **1985**, Rice y col (92), establece que sólo el 35% de estudiantes sin asma pueden también desarrollar BIE.

En **1991**, Karjalainen y col (240) rebajaron el porcentaje de pacientes con asma que pueden desarrollar AIE. Así mostraron como el 73% de un grupo de 404 jóvenes pacientes asmáticos mostraron AIE.

En **1993**, Mahler y col (68), vuelve a relatar un 80-90% de los pacientes con asma que desarrollan AIE.

Igualmente en **1994** y **1995**, McFadden y col (70, 243), describen prevalencias de AIE entre pacientes con asma del 90%, concluyendo que el ejercicio es el principal desencadenante de asma aguda.

En el año **1996**, Kinnula y col (244), estudiando la presencia de AIE en sujetos con asma moderada, encontraron que el 75-95% lo presentan con mayor o menor intensidad, apareciendo de forma muy manifiesta en el 50% de ellos.

Como contraste, para este mismo autor, la prevalencia de BIE en sujetos no asmáticos estuvo entre el 3-11% de los casos.

También como contraste, en ese mismo año **1996**, Rupp y col (182), publican datos de prevalencia de BIE en sujetos no asmáticos ni atópicos, en el rango del 3-10%.

En **1999**, Lacroix y col (245), vuelve a considerar que más del 90% de los sujetos con asma crónica pueden experimentar AIE, alcanzando el 100% cuando el asma está mal controlada.

En el año **2002**, Rundell y col (35), y Gotshall y col (193), consideran que el ejercicio es el desencadenante de broncoespasmo, mas importante, en asmáticos conocidos, apareciendo AIE entre el 50-90% de los casos.

Cuando los sujetos no tienen antecedente de asma ni de atopia, el porcentaje de BIE se queda en el 10%.

En el año **2009**, Lee y col (246), realizaron una revisión sobre asma inducido por ejercicio en niños, y entre otras muchas cosas recuerdan que la prevalencia de este problema alcanza al 40-90% de la población con asma conocida, valor mucho más elevado que el 3-15% de los sujetos no asmáticos pertenecientes a la población general.

## ANTECEDENTE DE ALERGIA/ATOPIA:

La alergia ambiental/atopia, es el segundo factor de riesgo, pues la asociación entre atopia y asma es conocida y reconocida desde hace unos cuantos años (247, 248).

La presencia de atopia se asocia significativamente con BIE, existiendo una gran correlación entre el número de test cutáneos positivos y la severidad del broncoespasmo (95, 144, 249).

En el año **1990**, Zwick y col (144), demostró en un grupo de nadadores alérgicos la presencia de HRB a histamina hasta un 36% de los mismos.

Con estos datos y mediante un análisis multivariable, los autores demuestran que ser atópico y nadador aumenta el riesgo de asma 96 veces, respecto a un sujeto control que no nada y que no tiene atopia.

Para explicar el mecanismo, en el año **1992**, Lee y col (250), establecieron que la sobrecarga de alérgenos podría, por un mecanismo IgE dependiente, inducir un proceso inflamatorio que contribuiría al desarrollo de HRB.

Más tarde, en **1997**, Helenius y col (102), encontraron una alta incidencia de atopia en deportistas y sugirieron que este fenómeno podía aparecer como consecuencia de la alta carga de alérgenos que sufren las vías aéreas, como resultado de los largos períodos de hiperventilación que mantienen los atletas.

En cuanto al porcentaje de pacientes alérgicos, con rinitis alérgica o síntomas correspondientes a fiebre del heno, que pueden desarrollar asma relacionado con el ejercicio, algunos autores lo sitúan en el entorno del 50%, indicando además que existe una correlación positiva entre el número de test cutáneos positivos y la presencia de AIE (144, 251).

Algunos autores muestran resultados ligeramente inferiores, con porcentajes de BIE en los sujetos con rinitis alérgica o síntomas de fiebre del heno, del 35-40% (27, 154).

Un par de décadas más tarde, en 1994, Hough y col (252), y en 1996, Heaman y col (253), describen que un 40% de los sujetos con rinitis alérgica desarrollan BIE.

En 1998, Helenius y col (103, 251), demostraron que la presencia de atopia/alergia proporciona un alto porcentaje de AIE con una OR de 5,49 (en deportes de velocidad potencia), 2,88 (en corredores de fondo) y 10,8 (en nadadores) de padecer asma activa, comparados con la población general.

En el año 2001, Bousquets y col (254), en una excelente revisión sobre el impacto de la rinitis en el asma, demuestran una alta prevalencia de la misma y una gran asociación entre la presencia de rinitis alérgica y asma, aconsejando que pensemos en asma y AIE en todo paciente con este problema.

En el año 2002, Rundell y col (35), y Gotsall y col (193), encuentran que un 40-50% de los riniticos alérgicos desarrollan BIE.

El problema no es menor, pues aunque el porcentaje de alérgicos/atópicos que pueden desarrollar BIE es menor que el de los asmáticos que tienen AIE, hay que recordar la alta/mayor prevalencia de alergia en la población general y especialmente en la deportiva.

Así en un artículo revisión publicado en 2008, Li y col (124), destacan la importancia del problema alérgico de cara a los JJOO de Pekín 2008, basándose en los crecientes y elevados datos de alergia entre deportistas.



En **1984**, Fitch y col (116), muestra un 8,6% y 7,5% de rinoconjuntivitis alérgicos en 185 miembros de los equipos olímpicos australianos de los años 1976 y 1980.

En **1990**, Helbling y col (93), encontraron un 16,8% de sujetos con fiebre del heno entre 2060 deportistas suizos. De ellos, el 59% necesitaba medicación durante los períodos estacionales.

En el mismo año **1990**, Zwick y col (144), encuentran datos de alergia entre nadadores, muy superiores a los asignados a deportistas no acuáticos. Demuestra que el 50% de un grupo de nadadores tiene al menos un test de provocación cutánea positiva.

En **1993**, Kaelin y col (95), destaca la presencia de hasta un 19,7% de alérgicos entre un colectivo de 1530 deportistas suizos.

En **1996**, Potts y col (145), encuentran una prevalencia de alergia del 19% en un grupo de 738 nadadores canadienses.

En **1998**, Helenius y col (103, 251), describieron una prevalencia de atopía, definida como la presencia de  $\geq 1$  test de provocación cutáneo positivo, en el 50% de un grupo de nadadores. Igualmente demostraron que la presencia de atopía/alergia proporciona un alto porcentaje de AIE tal como hemos descrito anteriormente.

En el año **2000**, Katellaris y col (255), publican los datos de prevalencia de alergia entre los deportistas que participan en los JJOO de Sidney 2000, encontrando que un 29% tienen rinoconjuntivitis alérgica estacional y hasta un 41% muestran test de provocación cutánea positiva a algún alérgeno.

En el año **2001**, Bonadonna y col (256), relataron que un 48,6% de un grupo de esquiadores mostraba rinitis inducida por frío, un problema que independiente de la alergia podría influir en la puesta en marcha de los mecanismos del AIE.

En el año **2005**, Alaranta y col (257), utilizando autocuestionarios, encuentran un 26,5% de alérgicos en un colectivo de 226 deportistas finlandeses que acudieron a los JJOO de invierno de 2002. En un subgrupo de deportistas de fondo, encontraron hasta un 36,1% de afectados.

En el año **2007**, Randolph y col (258), utilizando el cuestionario del comité olímpico americano (USOC-MHQ), detectan un 34,7% de alérgicos en un grupo de 484 corredores aficionados.

En este mismo año **2007**, Bonini y col (259), publican los datos de 98 deportistas pre-olímpicos italianos, encontrando un 34,7% de alérgicos entre ellos.

En el año **2007**, Schwartz y col (85), resumen estos y otros trabajos sobre prevalencia de alergia en deportistas, encontrando un rango que oscila entre el 8 y el 41%.

Estas tasas de prevalencia de rinitis en la población deportiva son significativamente mayores que las obtenidas para la población general, tal como se demuestra al comparar estos datos con los obtenidos en el **2006**, por Asher y col (45), que publicaron los resultados de la última fase III del estudio ISAAC.

## OTROS FACTORES:

Otros factores de riesgo menores serían diferentes *afecciones de las vías respiratorias altas* que dificultan el proceso fisiológico de acondicionamiento del aire inspirado: las rinitis de repetición, la sinusitis, los pólipos nasales, las vegetaciones adenoides, son los principales ejemplos a tener en cuenta.

Dentro de los cuestionarios se considera de gran importancia, el interrogatorio sobre los antecedentes de utilización de medicación antiasmática oral o inhalada: antiinflamatorios, broncodilatadores, etc., pues son de utilidad para suponer asma en los pacientes.

En este grupo de pacientes que reciben medicación anti-asmática, la posibilidad de desarrollar un AIE no es tan elevada como hemos descrito para los pacientes asmáticos sin tratamiento. Así en los pacientes asmáticos que están recibiendo esteroides inhalados la prevalencia puede caer a un 50% (66, 242).

No debemos tampoco, pasar por alto, el uso de otras medicaciones relacionadas: antihistamínicos, antiinflamatorios, anticatarrales, etc. tanto en forma tópica, inhalada, oral. Estos pueden ponernos en la pista de factores de riesgo o patologías que sugieren BIE.

De hecho la Comisión médica del COI determina en los últimos eventos olímpicos la presencia de BIE, AIE, en función de las solicitudes, posteriormente confirmadas, de autorización para el uso terapéutico de  $\beta$ 2-Agonistas y otros fármacos relacionados (33, 83, 121).

La presencia de IRA de repetición, o el mal control de las mismas, es igualmente un indicador que, obtenidos en la HHCC, puede ser útil para detectar AIE/BIE.

Por último, los descensos del rendimiento deportivo, no explicados por ninguna otra causa, pueden sugerir en muchos casos la presencia de un AIE/BIE no detectado.

## CUESTIONARIOS REPRESENTATIVOS:

El uso de los cuestionarios para el diagnóstico de AIE es histórico y variado. En la literatura podemos encontrar cuestionarios antiguos y sencillos pero también otros más modernos y complejos.

Anteriormente hemos hecho mención al “*Medical Research Council Questionnaire*”, modificado y utilizado por Larsson y col (260), para detectar el AIE/BIE en un colectivo de esquiadores.

El cuestionario de Rice y col (92), posteriormente modificado por Rupp (96), que consta de 10 preguntas (Tabla 6), fue utilizado para detectar la presencia de asma inducido por ejercicio en niños valorando la eficacia de los cuestionarios versus pruebas objetivas de laboratorio. Mostró la utilidad de los antecedentes frente a estudios más costosos (Tabla 7).

El cuestionario diseñado para el “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*” (ISAAC) (107) resulta mucho más complejo, incluyendo cuestiones sobre la presencia de signos y síntomas relacionados con asma, rinitis y eccema en diferentes grupos de edad (Tabla 8, 9 y 10).

Este cuestionario sirvió de base, por ejemplo, para estudios realizados por Busquets en niños españoles (91) y para estudios realizados por Nystad en deportistas de élite noruegos (106). En este último trabajo se utilizaron las principales cuestiones sobre asma incluidas en los cuestionarios del ISAAC, añadiendo, además, preguntas sobre el historial deportivo (Tabla 11).

Uno de los cuestionarios más recientes y que ha sido utilizado, frecuentemente, en los últimos estudios es el del “*United States Olympic Committee (USOC)*” (117,

120, 135), que utiliza los criterios de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (18).

Este cuestionario fue utilizado en 1984 para evaluar a los olímpicos americanos en los JJOO de los Ángeles. Voy definió como asmáticos inducidos por ejercicio a deportistas que, relataron historia de asma, utilizaron o solicitaron oficialmente el uso de medicación antiasmática, o presentaron síntomas respiratorios con ejercicio (117).

El cuestionario también fue utilizado por Weiler para valorar al equipo olímpico americano que acudió a los JJOO de Atlanta (120) y a los JJOO de Nagano (135). En este caso incluyó 60 preguntas, la mayoría con respuesta cerrada (si/no), entre las que destacan 16 cuestiones referentes a procesos respiratorios y alérgicos (Tabla 12).

El autor de estos trabajos definió como asmáticos inducidos por ejercicio a aquellos sujetos que, habían sido diagnosticados de asma, tomaban medicación antiasmática, o ambas cosas.

El Comité de Medicina del deporte, de la *American Academy of Allergy and Immunology* (261), ha recogido datos de un estudio multicéntrico, para determinar que cuestiones son de mayor utilidad en la predicción del los pacientes que resultan positivos en un test de provocación con ejercicio.

Para ello consiguieron una muestra de 329 sujetos con una edad media de  $13 \pm 5,5$  años (rango 4 a 43), que tras cuestionario fueron sometidos a un test de provocación con ejercicio realizado en diferentes ergómetros (tapiz rodante, cicloergómetro y test de carrera libre).

El test se consideró positivo cuando se producían caídas del PEF  $\geq 15\%$ , pues no en todos los estudios se determinó el FEV<sub>1,0</sub>.

Hubo tres cuestiones que contribuyeron a la predicción de un test de provocación positivo:

- a) ¿Ha faltado al colegio o al trabajo por haber sufrido opresión torácica o tos o pitos o dificultad respiratoria?
- b) ¿Le han dicho a usted que tiene asma inducido por ejercicio?
- c) ¿Usted tiene picor de ojos?

Cuando se eliminó la cuestión “b”, hubo tres cuestiones que ayudaron a predecir un test positivo:

- a) ¿Ha faltado al colegio o al trabajo por haber sufrido opresión torácica o tos o pitos o dificultad respiratoria?
- b) ¿Tiene usted opresión torácica de forma permanente?
- c) ¿Tiene pitos, ocasionalmente o a menudo, cuando realiza ejercicio?

El estudio realizado por la AAAI sugiere que hay una serie corta de cuestiones que contribuye a predecir la respuesta positiva ante un test de provocación con ejercicio. Del estudio también se desprende que a pesar de una historia concienzuda, siempre hay casos de asma inducida por ejercicio que no serán identificados mediante cuestionario, y que precisarán de un test de provocación específico.

## **E.2. EXPLORACIÓN FÍSICA:**

La valoración clínica, realizada por cuestionarios o entrevista clínica, debe ser complementada posteriormente, con una exploración física, que incluya oídos, nariz, garganta y examen cardíaco, pulmonar y torácico.

### **E.3. TEST DE PROVOCACIÓN:**

La variabilidad y la falta de valor predictivo de los síntomas, hace que muchos sujetos, incluso mostrando sintomatología deban de ser evaluados con pruebas complementarias (73, 74).

Para profundizar en el cribado, cuando lo anterior resulta negativo y la sospecha continúa, o para confirmar el diagnóstico, cuando lo precedente resulta positivo, algunos pacientes deben ser sometidos a una serie de pruebas complementarias.

Estas pruebas complementarias suelen incluir, además de la valoración funcional respiratoria en reposo y tras broncodilatación, un test de provocación con diferentes estímulos, entre los cuales, el que utiliza al ejercicio, es más específico para AIE/BIE (36, 73, 74, 262-267).

#### **TEST PROVOCACIÓN LABORATORIO:**

Los test de provocación bronquial se utilizan para identificar la HRB y contribuir al diagnóstico de certeza de asma, AIE y BIE, tanto en la población general como en la deportiva. Además este tipo de test no sólo se utiliza para el diagnóstico, sino también para introducir, pautar y monitorizar correctamente un tratamiento (217).

La obstrucción de la vía aérea puede producirse por diferentes *mecanismos*. El primero sería sencillamente por contracción del músculo liso bronquial, generando obstrucción respiratoria. El segundo se desarrolla a través de una serie de cambios inflamatorios (hiperemia, exudado plasmático, edema), que generan una obstrucción más marcada. Ambos mecanismos pueden presentarse aisladamente o de forma combinada (268, 269).

Como consecuencia de lo anterior, los tests de provocación utilizados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Asma y AIE/BIE, intentan reproducir y a la

vez valorar las diferentes respuestas que, se generan en función del estímulo utilizado y el mecanismo de obstrucción que desencadenan.

En base a esto distinguimos dos grandes *tipos de test de provocación*: los directos y los indirectos.

Con carácter general se suele afirmar que los test *directos* son más sensibles para detectar asma, mientras que los *indirectos* son más específicos (270-272).

Cuando *combinamos* dos estímulos indirectos, como el ejercicio y el aire frío, podríamos aumentar la sensibilidad manteniendo la especificidad (270).

### **Test Directos:**

Los tests directos son aquellos que, utilizando como estímulos provocadores la inhalación de metacolina o histamina a dosis crecientes, actúan directamente sobre los receptores de los músculos de superficie, causando broncoconstricción, independiente y sin necesidad de la inflamación en las vía respiratorias (208).

### **Historia:**

Los test de provocación con agentes farmacológicos (metacolina, histamina, etc.) fueron introducidos en ambos lados del atlántico hace unos 50 años, en **1943** por Dautrebande y col., en **1944** por Tifeneau y col., y en **1946** por Curry y col. (273-275).

Los procedimientos fueron desarrollados posteriormente, en **1968** por De Vries y col. (276) y en **1976** Orehek y col. (277).

Más tarde fueron aplicados de forma generalizada en los test de diagnóstico clínico mediante provocación con aerosoles, en **1981** por Hargreave y col. (278) y en **1992** por Cockcroft y col. (279).

Recientemente fueron refrendados en diferentes trabajos sobre el diagnóstico de AIE, publicados en **1993** Larsson y col., y en **1994** por los mismos autores y por Heargrave y col. (125, 126, 210).



### Test Provocación con histamina:

#### Antecedentes:

En los trabajos de **1981** y **1992**, *Hargreave y Cockcroft* (278, 279), demostraron que el uso de histamina inhalada, como medio de provocación, era de utilidad para medir cuantitativamente la HRB.

Encontraron que los test de provocación con histamina, diferencian claramente a los sujetos asmáticos de los individuos sanos.

#### Criterios:

La sensibilidad de una  $PC_{20\text{-histamina}} \leq 8 \text{ mg/mL}$ , alcanzaba el 100% para diagnosticar asma en una cohorte de 500 estudiantes universitarios, eso sí, con una especificidad baja.

Si rebajamos el punto de corte a  $1 \text{ mg/mL}$ , el valor predictivo positivo, llegó al 100%, pero perdiendo buena parte de la sensibilidad, que se hace baja.

Valores superiores a  $8\text{-}16 \text{ mg/mL}$  descartan asma activa en la mayoría de los casos en ausencia de tratamiento con corticoides inhalados.

### Test Provocación con metacolina:

#### Antecedentes:

También en **1981**, *Hargreave y col* (278) demostraron que la población general y la asmática responden de forma individual y diferenciada a la inhalación de metacolina.

Mediante este test de provocación, las caídas que se producen en el  $FEV_{1.0}$ , como respuesta a la inhalación de una dosis o concentración concreta de metacolina, proporcionan un índice de sensibilidad de los músculos de la vía respiratoria a esa misma sustancia.

### Criterios:

Debido a la multiplicidad de dispositivos, técnicas y procedimientos utilizados para realizar el test de provocación con metacolina, existe cierta dificultad para precisar los equivalentes de dosis/concentración, hecho que se aclara en muy pocas guías (208).

En cualquier caso, para definir el criterio de HRB, ha sido necesario establecer un punto de corte en la dosis o concentración de metacolina que defina la HRB (280).

Una concentración  $\leq 1 \text{ mg/mL}$ , que ocasione una caída del 20% en el FEV<sub>1.0</sub>, (PC<sub>20</sub>), se considera altamente específica para *identificar un asma* en adultos jóvenes (279).

Una concentración de  $\leq 4 \text{ mg/mL}$ , que ocasione una caída del 20% en el FEV<sub>1.0</sub>, (PC<sub>20</sub>), equivalente a una dosis acumulativa (PD<sub>20-metacolina</sub>) de 400  $\mu\text{g}$  o a una dosis no acumulativa (PD<sub>20-metacolina</sub>) de 200  $\mu\text{g}$ , es útil para *identificar sujetos con HRB ligera, moderada y severa* (208, 281) .

El criterio para identificar HRB en los sujetos que están recibiendo tratamiento con corticoides es más exigente, situándose en una (PC<sub>20-metacolina</sub>) de  $\leq 16 \text{ mg/mL}$ , una (PD<sub>20-metacolina</sub>) acumulativa de 1600  $\mu\text{g}$ , o una (PD<sub>20-metacolina</sub>) no acumulativa de 800  $\mu\text{g}$  (208).

Cuando evaluamos el valor predictivo o diagnóstico de estos métodos, tanto para la histamina como la metacolina, adquiere una gran importancia el grupo de pacientes utilizado para establecer los criterios de normalidad/anormalidad.

Así algunos autores como *Cockcroft y col* (279), establecieron que los valores de PC<sub>20-histamina</sub> entre 8-16 mg/ml, descartaba asma activa en una población de estudiantes universitarios.

### Comparación con otros métodos diagnósticos:

En estudios realizados con población general, las PC<sub>20</sub> o PD<sub>20</sub>, tanto de histamina como de metacolina, no siempre se correlaciona bien con el diagnóstico de asma obtenido por cuestionarios (282).

Cuando estos tests de provocación directos, se compararon con los tests de *provocación con ejercicio*, se observó que algunos niños eran reactivos al ejercicio y otros a la metacolina o histamina, demostrando, probablemente, que los dos métodos describen propiedades diferentes de las vías respiratorias.

Los test de provocación con metacolina e histamina, demostraron su utilidad en el diagnóstico de HRB y asma genérica, pero no sucede lo mismo con el AIE/BIE. En el año **1999**, Smith y col (216) demostraron que el 17-73% de los sujetos con HRB a la metacolina, no mostraban respuesta significativa en los test de provocación con ejercicio.

En base a ello, hoy en día se considera que la provocación con metacolina es muy sensible pero poco específica en el diagnóstico de AIE/BIE, provocando un gran número de falsos positivos, mientras que los tests de provocación con ejercicio son altamente específicos y menos sensibles, provocando gran número de falsos negativos (216, 270, 272).

Hay numerosos estudios realizados en población deportiva, sobre la HRB o el BIE. De todos ellos, pocos reparan en la eficacia de estos métodos como herramienta de diagnóstico.

En un estudio realizado en **2003**, Turcotte y col (225) demostraron que los cuestionarios clínicos detectaron el 84% de los sujetos con  $PC_{20}\text{-histamina} < 8 \text{ mg/mL}$ , tanto en deportistas como en controles. Las cuestiones positivas de mayor especificidad fueron las referidas a “opresión torácica/disnea y pitos”.

En otros trabajos publicados recientemente, en **2002** por Holzer y col (74), en **2008** por Pedersen y col (283) y en **2008** por Bougault y col (284), llevados a cabo con deportistas de alto rendimiento de verano, se deja claro que la utilidad de los test de provocación con metacolina, en la detección y el diagnóstico del BIE entre estos deportistas, es más bien escasa, con una sensibilidad para detectar el BIE  $\leq$  al 40%.

Barnes y col (285) y O'Byrne y col, (286) atribuyeron esta baja sensibilidad a una mayor liberación y potencia de los mediadores inflamatorios (prostaglandinas, leucotrienos) con los tests de provocación indirecta comparados con la provocación con metacolina, en estos sujetos altamente entrenados.

Sin embargo, en el año **2006**, Sternrud y col (287) mostraron que el uso de la metacolina puede ser de gran utilidad, por su elevada sensibilidad, en un grupo de pacientes/deportistas, expuestos a condiciones ambientales frías y secas, pues sufrirían daño y remodelado de la vía respiratoria, más que la típica inflamación del asma.

De cara a obtener autorizaciones terapéuticas en los JJOO de Salt Lake City **2002**, Anderson y col (121), para ganar especificidad y no sensibilidad, utilizaron puntos de corte en los niveles de metacolina  $PC_{20} \leq 2$  mg/mL en deportistas no tratados y de  $PC_{20} \leq 13,2$  mg/mL para los tratados con corticoides inhalados.

Otros autores, como Bonini y col, (227) pensaron en **2004**, que estos cortes pudieran ser demasiado bajos.

Teniendo en cuenta que el uso de  $\beta_2$  agonista y/o corticoides inhalados no representa una ayuda para el rendimiento en deportistas sanos, pero sí una limitación en los deportistas asmáticos, los criterios utilizados para autorizar el uso de estos fármacos, deberían establecerse en basa a una mayor sensibilidad sin prestarle tanta importancia a la especificidad.

Recientemente, en **2007**, Strensrud y col (288), han publicado un estudio, en el que la provocación con metacolina se mostró más sensible, incluso, que los test de provocación con ejercicio específico, para identificar la HRB directa o indirecta de los deportistas de élite. Esto apoya la introducción de los test de metacolina como pruebas objetivas para la justificación del uso terapéutico autorizado (AUT).

### **Test Indirectos:**

Los test indirectos, son aquellos que, utilizando como elementos de provocación el ejercicio (74), la inhalación de aire frío y seco (289), la inhalación de aire frío (263), la inhalación de aerosoles hiperosmóles como: manitol en polvo (290, 291), suero salino hipertónico al 4,5% (292), o el AMP<sub>c</sub>) (264, 271, 293), actúan ocasionando contracción de los músculos de superficie de las vías respiratorias y daño en la misma vía, por liberación de mediadores (leucotrienos, prostaglandinas, histamina, etc.) que causan inflamación de las vías respiratorias (242).

Estos procesos inflamatorios predominan en las reacciones asmáticas tardías provocadas por agentes sensibilizantes, tales como alérgenos ambientales u ocupacionales (294), y pueden favorecer la hiperreactividad a otros agentes no sensibilizantes (295).

Todo esto hace que los resultados de cada test de provocación se correlacionen débilmente entre sí y no sean intercambiables. Consecuentemente la elección del estímulo broncoconstrictor dependerá de la fisiopatología, metodología y criterios clínicos.

Desde un punto de vista práctico se piensa que los test indirectos son más efectivos que los directos en identificar el BIE en los deportistas de élite (296, 297), e igualmente se aconsejan en la monitorización de la respuesta a las terapias antiasmáticas, pues la hiperreactividad se asocia con la inflamación (290).

### **Test de provocación con manitol**

#### **Antecedentes:**

Aunque los estudios preliminares le atribuyeron su utilidad, los tests de provocación con manitol, no se consideran un procedimiento apropiado para predecir la HRB que ocurre en los tests de provocación con ejercicio (267).

### Criterios:

En los tests que utilizan la provocación mediante inhalación de manitol, el criterio de positividad se establece con caídas del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ , siendo este hallazgo consistente con la presencia de asma, con o sin BIE (267).

### Test de provocación con aerosoles no isotónicos

#### Antecedentes:

Los test de provocación con aerosoles no isotónicos, tienen su origen a finales de los años 60, con la publicación en **1968**, del trabajo de *De Vries y col* (276).

El uso de estos test de provocación, recibe un impulso a comienzo de los años 80, cuando en **1980**, *Allegra y Bianco* (298) describieron que la inhalación mediante un aerosol de agua destilada inducía un aumento de la resistencia en las vías aéreas en los pacientes asmáticos.

Posteriormente, en **1981**, *Shoeffel y col* (299) demostraron que tanto las soluciones salinas hipotónicas como las hipertónicas en aerosol causaban reducción del  $FEV_{1.0}$ .

Fue a mediados y finales de la década de los años 1980, cuando diferentes investigadores empezaron a utilizar, rutinariamente, este tipo de tests para el diagnóstico de la HRB (215, 292, 300, 301).

#### Mecanismo:

El mecanismo íntimo de provocación estaría ligado a un cambio en la osmolalidad que, a través de ciertos mediadores, causa edema y contracción del músculo liso de la vía aérea (300).

Aunque la histamina fue de las primeras sustancias detectadas como mediador, posteriormente se añadieron otras sustancias como los leucotrienos, las prostaglandinas y otras, que también participan como mediadores en este proceso (302-304).

Igualmente se ha descrito un mecanismo neural que, a través de un reflejo parasimpático, provoca liberación de neuropéptidos sensoriales (305).

Existen diferentes agentes farmacológicos que inhiben la respuesta de las vías aéreas a estos aerosoles no isotónicas.

Las cromonas representadas por el cromoglicato sódico (306, 307) y el nedocromil sódico (304) junto con la furosemida (308, 309) inhiben la respuesta por modificación de la liberación de mediadores de los mastocitos y por reducción de la actividad neural no colinérgica.

Los esteroides inhalados también pueden inhibir dicha respuesta (310).

#### Criterios:

Tal como vimos para el manitol, en los test indirectos que utilizan provocación mediante inhalación de suero salino hipertónico al 4,5%, el criterio de positividad se estableció con caídas del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ , siendo, igualmente, consistente con asma, con o sin BIE (267).

#### Test de provocación con AMP

El test de provocación con AMP, ha mostrado un alto grado de especificidad, manteniendo un alto nivel de sensibilidad (271).

#### Test de provocación con HVV con aire frío y seco

Los test de provocación con hiperventilación con aire frío y seco, se consideran test indirectos porque actúan ocasionando liberación de los mediadores endógenos que causan inflamación de las vías respiratorias (265).

#### Antecedentes:

Estos test fueron descritos originalmente en **1946** por Herxheimer (14).

El interés por este método de provocación aumentó cuando diferentes autores (*Anderson, Daviskas, McFadden*), en la década de los **1980 y 1990**, demostraron que uno de los mecanismos inductores del AIE/BIE era el enfriamiento y deshidratación de la mucosa respiratoria (311-315).

#### Metodología:

Para realizar un test de provocación con HVE, se solicita al sujeto que respire voluntariamente, durante 6 minutos, aire frío y seco que contenga un 5% de CO<sub>2</sub> (con objeto de prevenir la alcalosis respiratoria), a una tasa de  $V_e$  equivalente al 85% de la MVV, es decir entre 22 y 30 (preferible 30) veces el valor de su FEV<sub>1.0</sub> (263).

El test de HVE puede administrarse con un sistema dosis-respuesta, generando en asmáticos vs no asmáticos respuestas similares a otros estímulos broncoconstrictores pero con menor umbral, aumento de pendiente y ausencia de aplanamiento de la curva. Esto podría aportar algunas ventajas en relación a la provocación con ejercicio (316).

La HVE, no puede aplicarse del mismo modo a todos los sujetos, pues no todos los pacientes, pueden mantener respiraciones durante 6 minutos equivalentes al 85% de la MVV. Los deportistas de alto rendimiento lo realizan sin dificultad alguna, pero muchos adultos y niños son incapaces de realizar esta prueba a semejantes tasas de ventilación durante tan prolongado período de tiempo (81, 263).

#### Criterios:

En el test de provocación por HVE, tal como suceden en la provocación con ejercicio, se comparan los valores de FEV<sub>1.0</sub>, basal con los determinados tras la HVE, considerándose positivo cualquier caída  $\geq 10\%$ .

#### Comparación con otros métodos:

La hiperreactividad de la vía respiratoria medida por hiperventilación eucápnic de aire frío y/o seco, se correlaciona moderadamente con la provocada por la inhalación de *metacolina* (317) e *histamina* (318) en sujetos asmáticos.



Por el contrario ha mostrado una mayor sensibilidad que la provocación con metacolina, en el diagnóstico de la HRB en deportistas jóvenes (74).

Las ventajas de este método, en relación a los descritos con provocación farmacológica, son la naturaleza del estímulo (menos artificial) y la mayor seguridad en el sujeto provocado.

La provocación con HVE ha mostrado una sensibilidad similar a la realizada con *manitol inhalado* (291).

El método de hiperventilación voluntaria eucápnica (HVE), es el método alternativo, más parecido al ejercicio, pues replica el aspecto desencadenante de hiperventilación que acontece en el test de *provocación con ejercicio* (263, 319).

La HVE ha mostrado en algunos casos tener una mayor sensibilidad que el ejercicio mismo (231), incluso comparado con la provocación con ejercicio en campo/pista (142, 223). Sin embargo, la HVE tiene sus inconvenientes y limitaciones.

En cualquier caso la sensibilidad de la provocación con aire es más sensible cuando el aire inhalado es frío además de seco (12, 13, 315, 320).

La respuesta positiva a un test de provocación con HVE con aire seco que porte un 5% de CO<sub>2</sub>, se correlaciona muy bien con el BIE (74, 213, 231, 263, 312, 319), por lo que la Comisión médica del COI, lo ha reconocido como uno de los test preferidos para aportar como prueba objetiva que permita la autorización de uso terapéutico de determinados fármacos antiasmáticos ( $\beta$ 2-Agonistas), que en ningún otro caso son permitidos a los deportistas olímpicos (121, 263).

La provocación mediante HVE, también ha sido recomendada y utilizada con éxito en un amplio rango de deportistas de invierno y de verano (142).

### TEST DE PROVOCACIÓN CON EJERCICIO:

El BIE puede ser considerado como una medida indirecta de la reactividad bronquial, causando broncoconstricción por liberación de mediadores (293, 321).

#### Historia/Mecanismos:

Los test de provocación con ejercicio tienen una larga historia y su origen es antiguo. Sin embargo su reconocimiento como el método más específico para establecer el diagnóstico de AIE/BIE, es mucho más reciente.

Los test de provocación con ejercicio tienen su fundamento en los efectos que la hiperventilación, derivada del esfuerzo, genera en las vías respiratorias.

Esto fue puesto de manifiesto, hace unos 47 años, cuando en **1962**, *Jones y col* (27) describieron las consecuencias que el ejercicio provocaba en la resistencia de las vías respiratorias en niños con asma.

Este broncoespasmo inducido por ejercicio es denominado habitualmente AIE. Sin embargo se piensa que el ejercicio no induce el asma sino que lo incita.

A mediados de los años 70, en **1975**, *Anderson et col* (322) identificaron algunos factores que determinan la severidad de la respuesta respiratoria al ejercicio. Estos factores incluyen el tipo, la intensidad, la duración del ejercicio y el intervalo desde el último fenómeno asmático relacionado con el ejercicio.

A finales de los años 70, en **1977**, *McFadden y col* (323-325), reconocieron que la hiperventilación alcanzada y sostenida por un sujeto durante el ejercicio, era el determinante de más peso para generar broncoconstricción/asma, hasta el punto que no era necesario ejercicio, tan sólo hiperventilación voluntaria.

En esa misma época, en **1977**, Chen y col (326), relacionaron al AIE con la pérdida de calor y/o agua.

Aunque, inicialmente se dio más importancia a la pérdida de calor, otros estudios publicados el mismo año **1977** por McFadden y col (327), confirmaron que la pérdida de agua era un factor más importante.

En el año **1987**, la ATS (58), propuso que la hiperosmolaridad transitoria provocada por evaporación del líquido de la superficie de la vía aérea, era el estímulo principal del AIE.

Igualmente en esa época, en **1987**, Eggleston y col (328) demostraron que la hiperosmolaridad generada era un estímulo adecuado para la liberación de mediadores de las células cebadas o mastocitos.

Una propuesta de **1990**, realizada por McFaden y col (329), y otra más reciente de **1995**, planteada por Peaters y col (330), sugirieron que la vasodilatación y el edema de la circulación bronquial eran más importantes que la propia contracción de la musculatura bronquial como causantes de daño en la vía respiratoria.

Aunque no existe una clara evidencia sobre ¿cuál? de los mecanismos prevalece, todo apunta a multiplicidad de los mismos, siendo necesarios estudios más profundos para clarificarlo totalmente.

#### Condiciones ambientales:

Los test de provocación con ejercicio, pueden realizarse en diferentes lugares o medios: en un laboratorio o en el lugar y ambiente habitual en que el sujeto desempeña la práctica deportiva y si cabe presenta los síntomas de AIE/BIE (pista, campo, piscina, montaña, pabellón cubierto, etc.) (213).

Si en un “laboratorio de esfuerzo”, mediante 8 minutos de carrera en tapiz rodante o pedaleo en cicloergómetro, nosotros somos capaces de reproducir los síntomas y/o generar una caída significativa del FEV<sub>1.0</sub>, este lugar o medio podría ser suficiente para el diagnóstico (71, 208, 238).

En caso contrario, deberíamos realizar el test de provocación “*en campo/pista/piscina/etc.*” bajo las condiciones que habitualmente generan los síntomas de AIE/BIE en el paciente o deportista. Estas son, dependientes del ejercicio o deporte (tipo, intensidad, duración, etc.) o dependientes del ambiente (temperatura, humedad, partículas de polen, contaminación, etc.) (213, 238).

Los *test de carrera libre* (223, 331) y los test de provocación con ejercicio en campo (128, 129, 136, 332, 333), no sólo han demostrado su utilidad en el estudio de BIE, sino que han mostrado más sensibilidad que los test de laboratorio realizados en condiciones estandarizadas, siendo especialmente notable con deportistas que realizan su practica deportiva o competición en ambientes fríos y secos (223).

Los test de carrera libre o el test de carrera de los 6 minutos han sido utilizados como cribado para BIE, por la facilidad de realizar tales protocolos en grandes grupos de población. Sin embargo está en duda su utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento, por la gran variedad de las condiciones ambientales en que se desarrollan (241, 331).

En cualquier caso, tanto en los test de laboratorio, como en los de campo o en test de carrera libre, se trataría de crear las condiciones ambientales y el estrés mediante el ejercicio que ponga en marcha los mecanismos fisiopatológicos latentes de un asmático inducido por ejercicio (207, 262, 334).

Desgraciadamente, y a pesar de la gran diversidad de protocolos con ejercicio, no existe, habitualmente, un control adecuado ni de la ventilación, ni el contenido de agua y temperatura del aire inhalado. Este hecho da lugar a una perdida de la fiabilidad

(sensibilidad y especificidad) (335-337) y la reproducibilidad de los test de provocación con ejercicio, las cuales pueden aumentar notablemente cuando controlamos las condiciones ambientales (338, 339).

Por todo esto, cualquier test de provocación con ejercicio, además de basarse en medidas objetivas de la obstrucción reversible de las vías aéreas, debe utilizar condiciones ambientales y de provocación estandarizadas con valoración espirométrica pre y post-esfuerzo (41, 208, 340).

#### Condiciones de humedad:

Debido a que la deshidratación de la vía respiratoria es el principal estímulo desencadenante del BIE, el aire inhalado durante el test no debería depender de la situación meteorológica, pues su variabilidad podría incrementar, en muchos casos, el riesgo de falsos negativos (223).

Por el contrario, el aire inhalado durante el esfuerzo debe de ser seco ( $< 5 \text{ mg H}_2\text{O/L}$  aire), administrado a través de una mascarilla con válvula unidireccional desde un sistema de gas con bolsa de Douglas de reserva, usando el paciente una pinza nasal durante el test.

En esta línea, algunos autores han tratado de estandarizar las condiciones ambientales de los tests de provocación con ejercicio, recomendando que el aire inspirado durante el mismo tenga un *contenido de agua* lo más bajo posible, en cualquier caso menor de 10 mg/litro, que expresado en términos de humedad relativa supone  $<$  del 50% para temperaturas entre 20-25 grados centígrados (68, 238, 299, 341-343).

#### Condiciones de temperatura:

Por otro lado, si consideramos que la inhalación de aire frío ( $-20^\circ\text{C}$ ) durante el ejercicio aumenta notablemente la sensibilidad en el diagnóstico de BIE, sin reducir la especificidad en niños asmáticos (270), concluiremos que la *temperatura* es un parámetro a tener en cuenta en un test de provocación con ejercicio.

Cuando la temperatura se encuentra a niveles inferiores a 10-15 grados, facilitaremos una mayor agresión sobre la mucosa respiratoria. Esto puede conseguirse en los test de campo cuando las condiciones climáticas lo facilitan y en un test de laboratorio, acondicionando el ambiente mediante generadores de aire frío o haciendo respirar al sujeto aire comprimido a través de una válvula con regulador.

#### Condiciones del Sujeto:

El sujeto debe acudir al test de provocación en condiciones estandarizadas.

Es fundamental para la seguridad del test, que el sujeto no presente ninguna contraindicación específica.

<b>ABSOLUTAS</b>	<p><b>Obstrucción severa (<math>FEV_{1.0} &lt; 1,2</math> litros)</b></p> <p><b>Infarto de miocardio reciente (<math>&lt; 3</math> meses)</b></p> <p><b>Accidente cerebrovascular reciente (<math>&lt; 3</math> meses)</b></p> <p><b>Aneurisma arterial conocido</b></p> <p><b>Incapacidad para comprender el procedimiento</b></p>
<b>RELATIVAS</b>	<p><b>Obstrucción respiratoria inducida por espirometría</b></p> <p><b>Obstrucción respiratoria moderada-severa</b></p> <p><b>Infección respiratoria aguda reciente (<math>&lt; 2</math> semanas)</b></p> <p><b>Exacerbación/agudización de asma</b></p> <p><b>Hipertensión arterial</b></p> <p><b>Embarazo</b></p> <p><b>Epilepsia en tratamiento farmacológico</b></p>

Igualmente es fundamental, haber suspendido la medicación de acuerdo a la farmacodinamia y duración del efecto de cada una de ellas.

FÁRMACO	TIEMPO SIN MEDICACIÓN (Horas)
<b>β-2 Agonista adrenérgicos Acción Rápida</b>	<b>6</b>
<b>Anticolinérgicos</b>	<b>6</b>
<b>β-2 Agonista adrenérgicos Acción Prolongada</b>	<b>12</b>
<b>Corticoides inhalados</b>	<b>24-48</b>
<b>Inhibidores o antagonistas de los leucotrienos</b>	<b>24-48</b>
<b>Teofilinas retardadas</b>	<b>36-48</b>

En estas condiciones su FEV<sub>1.0</sub> basal debe encontrarse por encima del 80% de su valor habitual y a la vez situarse al menos por encima del 75% del valor de referencia para su edad, talla y sexo.

#### Valoración funcional reposo:

El protocolo de valoración en reposo puede ser diverso, pero mayoritariamente suele comenzar, 15 minutos antes del ejercicio, con la determinación de los parámetros respiratorios. Estos parámetros son obtenidos mediante una espirometría convencional o mediante una doble maniobra en el Peak-flow-meter o medidor de pico espiratorio de flujo. Ambos procedimientos se realizan de acuerdo a los estándares habituales, y proporcionan datos que servirán como referencia basal (84).

#### Provocación con Ejercicio:

Tras unos minutos de recuperación y preparación comienza el ejercicio, que debe aplicarse mediante ergómetros lo más específicos.

Cuando la provocación se realiza en *laboratorio*, habitualmente se utilizan la bicicleta ergométrica y el tapiz rodante, aunque cualquier otro ergómetro puede ser utilizado.

El cicloergómetro tiene como ventaja que el sujeto mantiene la cabeza estable siendo más fácil administrar gas seco y recoger aire espirado. Además la carga de trabajo es independiente del peso del sujeto, lo que hace más fácil la predicción de la carga requerida para alcanzar los objetivos de ventilación.

Cuando la provocación se realiza en *campo*, suele utilizarse el gesto deportivo habitual, tanto en entrenamientos como en competición. Cuando se trata de un test de carrera libre, el gesto deportivo, como su nombre indica, no ofrece lugar a dudas.

La carga de trabajo a la que se somete al sujeto, viene determinada por la duración e intensidad del esfuerzo.

La mayor parte de los protocolos recomiendan test de provocación con ejercicio, que con carácter general, tengan una duración entre 6 y 8 minutos (41).

La intensidad aplicada, es variable según los autores y depende de los sujetos a quien estudiamos.

A principios de los años setenta, en **1972**, Silverman y col (344) y la mayoría de los estudios de la época (238, 341, 342), realizados en población general, recomendaron cargas que coloquen al sujeto en el entorno de los 170 lpm. Estas intensidades representen normalmente el 80-90% de la frecuencia cardiaca máxima, porcentaje aconsejado por diferentes autores en esa década.

En el año **1984**, Warren y col (186), plantearon que la intensidad del ejercicio no debía superar el 85% de la frecuencia cardiaca máxima, para evitar la broncodilatación provocada por la liberación de catecolaminas durante ejercicios a muy alta intensidad.

Ellos mismos, cuestionaron esta idea, pues como ya hemos visto la broncodilatación con ejercicio se deriva más, de una reducción del tono vagal durante el esfuerzo, que del propio estímulo simpático.



Unos años más tarde, en **1983** Henriksen y col (65), en **1993** Waalkens y col (66), y en **2000** Jonasson y col (67), observando que muchos de los asmáticos que utilizaban esteroides inhalados, como fármacos antiinflamatorios, mostraban menores tasas de HRB al ejercicio, se plantearon incrementar las cargas de trabajo y la intensidad de la provocación para evitar falsos negativos en los resultados.

En el año **2000 y 2004**, Rundell y col (213, 223), se plantearon la misma idea, tras estudiar a deportistas de élite. Los autores, se dieron cuenta que la intensidad de provocación aplicada para la población general podía ser insuficiente en estos sujetos.

Esta idea de incrementar las intensidades de provocación ya había sido planteada, en el mismo año **2000**, por Carlsen y col (345), tras estudiar a un colectivo de niños asmáticos.

Ellos encontraron que las caídas en el  $FEV_{1.0}$  tras ejercicio, eran superiores cuando utilizaron ejercicio al 95% de la FC máxima (25,11% de caída en el  $FEV_{1.0}$ ) que cuando utilizaron intensidades del 85% (8,84% de caída en el  $FEV_{1.0}$ ).

Además tan sólo 9 de 20 sujetos tuvieron caídas del  $FEV_{1.0} \geq$  al 10% cuando el test se realizó a una intensidad del 85%. Sin embargo, el 100% de los sujetos mostraron estas caídas cuando la intensidad del test fue del 95%.

Con estos datos, los autores aconsejaron estandarizar los protocolos de provocación utilizando ejercicios de alta intensidad.

De acuerdo a estos resultados, en deportistas de alto rendimiento, la mayoría de las recomendaciones sobre test de provocación, entre la que destacamos la publicada en **2007** por Weiler y col (81), aconsejan intensidades que se acerquen al 100% de la  $FC_{máx}$ .

Teniendo en cuenta que la agresión que sufren las vías respiratorias en el BIE, depende de la tasa de ventilación que se produce durante el ejercicio, recientemente, en el año **2000**, otros autores como Crapo y col (208), propusieron, la utilización de la  $Ve$  durante el esfuerzo, como el parámetro ideal para definir la intensidad del ejercicio en los test de provocación.

Consideraron que un esfuerzo mantenido durante 4 minutos a una intensidad que genere  $V_e$  equivalente al 40-60% de la Máxima Ventilación Voluntaria (MVV), fácilmente calculable a partir del  $FEV_{1.0}$  ( $MVV = FEV_{1.0} * 35$ ), sería óptimo para este tipo de test de provocación en laboratorio (208).

Sea cual sea la intensidad elegida, la carga suele aplicarse de forma *progresiva* introduciendo durante el primer minuto el 60% de la carga objetivo, aumentando al 75% durante el segundo minuto e introduciendo el 100% desde el minuto tres al ocho.

### Recomendaciones actuales:

Las recomendaciones actuales sugieren que el protocolo de provocación óptimo para la identificación de BIE en la mayoría de la población, *en un laboratorio*, consiste en un esfuerzo de 8 minutos de ejercicio realizado, tanto en bicicleta como tapiz rodante, que permita al paciente alcanzar a través de una fase incremental de 2 minutos el 90% de la  $FC_{máx}$  y mantenerla durante los 6 minutos restantes (84).

Estas intensidades, normalmente, ocasionarán una  $V_e$  equivalente al 85% de la MVV, salvo en los deportistas muy acondicionados o de élite, quienes precisan alcanzar una intensidad del 95% de su  $FC_{máx}$  para obtener esas tasas de ventilación (263).

Las recomendaciones actuales, consideran que los test de provocación *con deporte específico o test de campo* poseen un mayor valor predictivo que los test de laboratorio.

Esto fue confirmado en el clásico estudio realizado en el año **2000**, por Rundell y col (223), quienes compararon los resultados de los test de provocación en laboratorio en condiciones estándar (8 minutos duración; intensidad en los últimos 6 minutos 95%  $FC_{máx}$ ;  $T^{\circ}C$  22°; HR 60%), con los obtenidos en diferentes tests de campo.

El resultado más significativo fue que, de los 23 sujetos que resultaron positivos en el test de provocación con deporte específico/campo, 18 resultaron negativos en el

test de laboratorio, demostrando que los test de campo son más sensibles que los practicados en laboratorio (223) . En este estudio se confirmó que el principal estímulo del BIE es el contenido de agua del aire inhalado.

Los test de provocación con deporte específico/campo, han sido utilizados con éxito en diferentes deportes como esquí nórdico (136, 333), patinaje hielo velocidad (136), hockey hielo (136), patinaje hielo (136), etc..

#### Monitorización de parámetros fundamentales:

Durante el esfuerzo es aconsejable monitorizar la FC, la saturación de oxígeno arterial (vía pulsioxímetro), y la Ve.

Durante la recuperación es interesante también registrar la FC y la saturación de oxígeno arterial.

Todo ello contribuye a una estricta monitorización del paciente y de las condiciones del test, que permiten la máxima seguridad del sujeto y una alta reproducibilidad del test-retest.

#### Procedimiento determinación espirométrica:

Las valoraciones funcionales respiratorias (especialmente la FVC y el FEV<sub>1.0</sub>), que se realizan fundamentalmente, antes y después del ejercicio, deben obtenerse de acuerdo a las recomendaciones y estándares establecidos por las diferentes sociedades científicas: SEPAR (346) , ERS (41) y ATS (208).

Según éstas, el diagnóstico de BIE, se obtiene, entre otros métodos, demostrando los cambios en la resistencia de las vías aéreas que ocurren como consecuencia de un ejercicio y que se manifiestan con un descenso de los parámetros del flujo aéreo.

Para objetivar estos cambios, se realizan dos maniobras reproducibles *antes del test de esfuerzo*, con diferencias entre ellas menores del 3%.

En ese momento debemos calcular y tener a mano los valores del FEV<sub>1.0</sub>, correspondientes al 10% (criterio diagnóstico BIE), al 50% (criterio de alerta para tratar

al sujeto con broncodilatadores), y al 95% (criterio de vuelta a la normalidad, para dar por finalizado el test de provocación) (84).

*Tras el esfuerzo* se realizan varias determinaciones espirométricas en los primeros 30 minutos de la recuperación. En esta fase debemos conseguir igualmente que los datos obtenidos en cada momento sean reproducibles, no superando cualquier test-retest el 3% en dos maniobras consecutivas. Si la determinación se distancia en el tiempo (más de 1-3 minutos), podemos, y de hecho así ocurre, encontrar variaciones superiores a ese 3% (84).

Mediante esta serie de valoraciones tratamos de obtener el pico de variación/descenso en alguno de los parámetros de flujo aéreo, hecho que suele ocurrir en los primeros 15 minutos de la recuperación. Por ello, la mayoría de los protocolos y autores proponen determinaciones funcionales respiratorias en estos 15 minutos de la recuperación, con periodicidad diversa: (1, 3, 6, 9, 12, 15) ó (1, 5, 10, 15) minutos.

Otros autores han mostrado que hasta el 13% de los picos de descenso no ocurren hasta los 30 minutos, por lo que proponen nuevos modelos de valoración con determinaciones espirométricas en los minutos 2,5; 5; 10; 15; 20 y 30 (232) ó en los minutos 5; 10; 15 y 30 de la recuperación (84).

Recientemente, la Comisión médica del COI (83) recomienda que el FEV<sub>1.0</sub> debería ser registrado en los 3 primeros minutos de finalizado el ejercicio, y posteriormente ser valorado para demostrar una caída sostenida de al menos 5 minutos .

#### Criterios positividad:

Los criterios diagnósticos pueden establecerse con múltiples parámetros, siendo los más frecuentemente utilizados el PEF, el FEV<sub>1.0</sub> y el FEF<sub>25-75%</sub>, e incluso la FVC si sospechamos disfunción de las cuerdas vocales.

La *determinación del PEF* es sencilla y fácil de conseguir. Basta con la utilización de un *Mini Medidor de Flujo* (Wright Mini-Peak Flow-meter), que resulta económico (<50€) y requiere un entrenamiento mínimo de los sujetos.

Sin embargo, la determinación del PEF mediante este sistema es esfuerzo dependiente y requiere calibración tras cada prueba.

Por este motivo no es habitual en los test de laboratorio, pues su fiabilidad no es máxima, relegando su uso principal a los test de campo o test de carrera libre.

La utilización de *equipos portátiles* de carácter electrónico que permiten la determinación rápida, segura y reproducible del *PEF* y del *FEV<sub>1.0</sub>* antes y después de las actividades físicas que se asocian con síntomas, permitan actualmente realizar medidas para el diagnóstico del BIE/AIE (347), sin embargo esto habrá que contrastarlo más ampliamente en el futuro.

Por el contrario, la *determinación del FEV<sub>1.0</sub> mediante espirometría* convencional, es altamente fiable y reproducible, estando la mayoría de los equipos de valoración funcional, sometidos a protocolos de mantenimiento y calibración que suelen realizarse y garantizan la validez de los resultados.

Los valores de la espirometría post-ejercicio son comparados con los datos pre-ejercicio, para calcular el valor porcentual de cambio.

En la literatura encontramos múltiples valores porcentuales que podrían utilizarse como criterio diagnóstico de BIE, por lo que muchos piensan que no existe un valor absoluto que sirva como único punto de corte para realizar el diagnóstico de AIE (158).

Aunque no existía unidad de criterio, actualmente, la mayoría de los autores, consensos y guías de práctica clínica (60, 84, 208, 211, 348), justifican estadísticamente y definen con claridad los criterios diagnósticos de BIE basándose en las caídas porcentuales fundamentalmente de *FEV<sub>1.0</sub>*, tras provocación con ejercicio.

Según diferentes autores (73, 91, 156, 232, 236, 349, 350), se consideraron positivas las caídas porcentuales del FEV<sub>1.0</sub> Post-esfuerzo desde el 10 al 15%, incluyendo, en el caso del PEF caídas del 20 ó 25%.

Tal como sucede en la estandarización del test de laboratorio (intensidad, duración, condiciones ambientales, etc.) esta homogeneización, de los criterios debe realizarse, no sólo para la población general (60, 208, 211, 348), sino también para los deportistas de élite (223).

La ATS (208) y la ERS (41), utilizando criterios estadísticos, basados en  $\pm 2$  SD (desviaciones estándar), en la *población general*, recomienda considerar “positivo” cualquier provocación con ejercicio en el que aparezca una caída del FEV<sub>1.0</sub>  $\geq 10\%$ , con respecto a los valores pre-ejercicio.

Si tenemos en cuenta que los *atletas de alto rendimiento* suelen tener valores de función pulmonar ligeramente superiores a población general, al aplicar criterios porcentuales en la caída de parámetros de flujo aéreo (PEF; FEV<sub>1.0</sub>; FEF<sub>25-75%</sub>), nos encontramos que, en términos absolutos, el cambio exigido a un deportista, para considerarlo con AIE, es superior al exigido en la población general.

Para evitar esta discriminación, comienzan a aplicarse criterios de “positividad”, en deportistas de alto rendimiento, basados en la desviación típica ( $X \pm 2SD$ ), que son más congruentes y representan valores más adecuados en términos absolutos (223, 251). Según estos criterios algunos autores consideraron “positivo” un descenso del FEV<sub>1.0</sub> del 6,4 y 6,5% (223).

### Resumen:

Resumiendo, con carácter general, el test de provocación con ejercicio debe ser:

- Realizado en un tapiz rodante en laboratorio (208) o en el lugar donde habitualmente se le producen los síntomas durante el ejercicio físico o deporte (223).
- Lo suficiente intenso para provocar FC sostenida en torno al 80-90% de su FCMT que estimulen ventilaciones en torno al 40-60% de su MVV.
- De una duración entre los 6-8 minutos
- Realizado en un ambiente controlado con aire seco (tanque controlado) y frío (15-20 °C) (208).

En deportistas, la intensidad y duración puede ser insuficiente, por lo que se recomienda alcanzar intensidades cercanas al 100%, que ocasionan ventilaciones en torno al 85% de la MVV (84, 351, 352).

El test se considerará positivo cuando se produzca una caída suficiente del FEV<sub>1.0</sub> (al menos del 10%) en relación a los valores pre-ejercicio, reproducible en un sujeto que también tiene síntomas que acompañan esta caída. En deportistas caídas inferiores podrían ser significativas (83, 84, 208, 223, 351, 352).

Aunque los estudios de investigación clínica pueden exigir una mayor caída del FEV<sub>1.0</sub>, estas no parecen necesarias en la mayoría de los pacientes si se cumplen los criterios anteriores (208).

Por otro lado, aunque los test de provocación con ejercicio en laboratorio son métodos de valoración simples, eficientes y costo-efectivos en el cribado de AIE, en niños y deportistas jóvenes (353), no sucede lo mismo con los adultos, quienes pueden tener riesgo de enfermedad coronaria y requerir monitorización cardíaca y

disponibilidad de medios de resucitación cardiopulmonar inmediata; en este sentido la HVE se ha mostrado más segura (81).

### Directivas del COI

En los últimos eventos olímpicos de la década de los 1990s se detectó un incremento de las notificaciones de utilización de  $\beta$ 2-Agonistas entre los participantes en los JJOO.

Su notificación alcanzó el 3,7% en los JJOO de Atlanta 1996, el 5,6% en los JJOO de invierno de Nagano 1998, y el 5,7% en los JJOO de verano de Sydney 2000 (120, 121, 123, 135, 136, 147, 354).

Como consecuencia de esto, la Comisión médica del COI realizó una reunión científica en 2001, en el que se expuso la sospecha de que muchos de estos deportistas estaban utilizando estos fármacos sin tener asma.

En dicho evento se recomendó a los deportistas, que en el futuro, por razones de salud y no de doping, deberían aportar pruebas objetivas que justifiquen su: asma habitual, AIE, BIE o HRB, con el fin de ser autorizados para el uso de estas sustancias (AUT).

Esta norma fue aplicada y exigido su cumplimiento con anterioridad a los JJOO de invierno de 2002 (121).

Posteriormente se analizaron las consecuencias de esta decisión en los JJOO de invierno Salt Lake 2002 (121), de verano Atenas 2004 (123), encontrando una reducción en el porcentaje de atletas que declararon el uso de  $\beta$ 2-Agonistas, 5,2% en Slat Lake y 4,2% en Atenas.

En el año 2003, la International Association of Athletics Federations (IAFF), introdujo las mismas exigencias para sus competiciones.



En el año 2008, la Comisión médica del COI revisó de nuevo este asunto, a raíz de las diferencias de criterio aplicadas por el COI y la World Anti-Doping Agency (WADA).

La conferencia examinó una serie de artículos científicos de las múltiples parcelas que afectan a este problema. Revisó el diagnóstico y tratamiento óptimos del asma, AIE, BIE e HRB en los deportistas de élite; analizó los datos comparativos tras la exigencia de autorización para el uso de  $\beta$ 2-Agonistas; indagó sobre cuestiones genéticas y ambientales; estudió las posibilidades etiológicas del entrenamiento intenso sobre el asma AIE, BIE e HRB; y profundizó sobre el rendimiento de los deportistas que inhalan estos fármacos (83).

La utilización de estos test de provocación en el deporte queda reflejada con los datos publicados sobre los JJOO de Atenas 2004; en ellos hubo tres países que presentaron más de 50 solicitudes de AUT (Australia 67; Reino Unido 54; Estados Unidos 53). Las pruebas objetivas que presentaron estos 174 solicitantes, se repartieron así: 17% test con broncodilatación positiva, 59% test de provocación con HVE o ejercicio, 15% test de provocación con soluciones hipersomolares, y 9% test de provocación con metacolina (355).

Recientemente, como el AIE/BIE puede ser prevenido mediante la administración de  $\beta$ 2-Agonistas 15 minutos antes del ejercicio, algunos autores sugieren que la respuesta a esta terapia podría utilizarse como base del diagnóstico de AIE/BIE, y de hecho una de las pruebas objetivas que acepta la Comisión médica del COI es la reversibilidad del FEV<sub>1.0</sub> tras la aplicación de  $\beta$ 2-Agonistas de forma estandarizada (266).

### **III. DETERMINACIÓN DE LA** **FRACCIÓN ESPIRADA DE** **ÓXIDO NÍTRICO:**



## **DETERMINACIÓN DE LA F<sub>E</sub>NO:**

Los métodos tradicionales, que permiten la sospecha y el diagnóstico de asma genérica, AIE y BIE , han sido descritos anteriormente, incluyen: historia clínica mediante cuestionarios y/o entrevista clínica, pruebas funcionales respiratorias en reposo y tras broncodilatación, test de provocación directos (provocación con histamina, metacolina, AMPc inhalados) e indirectos (provocación con inhalación de manitol, soluciones hiper-hipotónicas, aire frío y seco, HVE y ejercicio en laboratorio, test de carrera libre, campo/pista) (356).

El valor de los cuestionarios ha mostrado su utilidad, pero también su limitado valor diagnóstico (73).

Los datos espirométricos basales, son igualmente de utilidad, pero muestran escaso valor predictivo para el AIE, BIE (357).

Los test de provocación, son considerados en algún caso, los directos (histamina, metacolina, ATP) “patrón oro” para el diagnóstico de asma; en otro, los indirectos (manitol, aire frío y seco, HVE, ejercicio), muestran alta especificidad para el AIE/BIE (270-272).

Ambos tests no están exentos de inconvenientes: complejidad, necesidad de recursos materiales y humanos, alto costo en tiempo y dinero, molestias al paciente/deportista, etc. (356).

Por todo lo anteriormente expuesto, se plantea actualmente y de forma continua, la búsqueda de métodos de diagnóstico alternativos, que manteniendo la fiabilidad y el valor predictivo, sean más sencillo y económicos, en tiempo, recursos materiales y humanos.

En esta línea y basándose en las teorías fisiopatológicas del asma (358, 359) y el AIE/BIE (321), diferentes autores y sociedades científicas buscan y describen métodos para detectar y cuantificar los marcadores de la cadena inflamatoria del asma.

Entre ellos, el Óxido Nítrico (NO), medido en el aire exhalado (F<sub>E</sub>NO), ha demostrado una buena correlación con otros marcadores de inflamación, y es superior a la mayoría de los métodos convencionales en el diagnóstico de asma (360-362).

## **A. ÓXIDO NÍTRICO:**

El NO, fue *descrito* inicialmente, en **1987**, por Palmer y col (363), como una molécula que se distribuye ampliamente por el organismo, que se comporta como un regulador endógeno importante, y que en las primeras etapas fue considerado y denominado “factor relajante del endotelio” (363, 364).

El NO actúa como mensajero biológico en numerosos procesos como: la regulación de la circulación periférica, la función plaquetaria, las reacciones inmunes, la neurotransmisión, etc. (365).

En los tejidos biológicos el NO es altamente reactivo, haciendo muy difícil su determinación. Sin embargo en la fase gaseosa, difunde fácilmente y se comporta con mucha mayor estabilidad. Gracias a esto, cuando el NO se produce en los órganos y tejidos, y difunde a la luz de las vías respiratorias, puede ser detectado con mayor facilidad (365).

### **A.1. SÍNTESIS:**

El NO se sintetiza en las células endoteliales y epiteliales de las vías respiratorias, y en algunas células inflamatorias de la mucosa de la misma vía aérea: mastocitos, macrófagos (366).

Desde allí difunde en forma gaseosa al interior de las vías respiratorias, dónde reacciona con derivados lipídicos, nitrogenados o acuosos de las estructuras celulares más cercanas (366).

La concentración final de NO resulta, por tanto, del balance entre la producción de NO y de su capacidad de reacción con el medio que le rodea (366).

Finalmente, la capacidad de difusión en la mucosa, el grado de ventilación alveolar y el flujo aéreo, condicionan el nivel resultante de NO en aire espirado:  $F_{ENO}$ .

La producción de NO está mediada la actividad de la enzima “sintetasa del óxido nítrico” (NOS), la cual tiene dos isoformas: la constitutiva (cNOS) y la inducible (iNOS). La primera, presenta dos formas, la endotelial (eNOS) y la neural (nNOS).

Cuando nosotros tratamos de evaluar cualquier incremento de la  $F_{ENO}$  en las vías respiratorias, sabemos que resulta de una producción elevada de NO.

Esta sobreproducción de NO se debe fundamentalmente a la isoforma del óxido nítrico iNOS, que se encuentra en las células epiteliales de las vías respiratorias, y da lugar a grandes cantidades de NO. Estas cantidades son claramente superiores a las que podría ocasionar la isoforma cNOS.

Se ha demostrado por diferentes autores, que la iNOS se produce, igualmente, por otras células como: los macrófagos alveolares (367), las células endoteliales vasculares de la nariz (368), y las células epiteliales ciliadas de la nariz (369).

En todas estas células inflamatorias, epiteliales, endoteliales y musculares, la producción de iNOS está inducida por una variedad de citoquinas pro-inflamatorias, entre las que destacan el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (370), el interferón “ $\gamma$ ” y la interleukina “ $1\beta$ ” (371, 372).

Posteriormente han sido propuestos otros mecanismos para la formación de NO, como la liberación de S-nitrosotioles (373), y la protonización de nitritos hacia formas de ácido nitroso que liberan NO en forma de gas con acidificación (374).

## **A.2. UTILIDAD CLÍNICA:**

Desde que en **1987** *Palmer y col* (363), descubrieron el NO como mediador, se han sucedido una serie de hechos que convierten a la F<sub>E</sub>NO en una herramienta excelente para diferentes procesos de cribado, diagnóstico y seguimiento de pacientes asmáticos.

Así, en **1991**, *Gustafsson y col* (375), fueron capaces de detectar el NO en el aire exhalado de un grupo de sujetos pertenecientes a la población general.

En **1993**, *Alving y col* (376), demostraron que los pacientes asmáticos mostraban valores más elevados que los encontrados en sujetos de la población general.

En **1996**, *Kharitonov y col* (377) demostraron que los niveles elevados de NO, presentes en pacientes asmáticos, descienden tras utilizar antiinflamatorios esteroides.

En el año **2000**, *Ashutosh y col* (378), proponen su utilización en el seguimiento y monitorización de los pacientes asmáticos que reciben tratamiento con esteroides inhalados y otros agentes antiinflamatorios.

En el año **2000**, *Guo y col* (379), demostraron que los sujetos asmáticos comparados con un grupo control de sujetos sanos, mostraban un incremento de las formas iNOS, precursoras de la elevación del NO en las vías respiratorias.

En el año **2003**, *Dupont y col* (380), lo describen como un método diagnóstico del asma.

El NO incrementa fundamentalmente cuando el broncoespasmo coexiste con la inflamación, por lo que es de gran utilidad para diferenciar los componentes broncoespásticos puros de la inflamación en los pacientes asmáticos.



En ese mismo año **2003**, la Food Drug Administration (FDA) autoriza el primer analizador de la fracción exhalada de NO (380).

A partir de ahí se suceden gran número de publicaciones, convergiendo en la publicación a finales de los años 90 y principios del siglo XXI, con un conjunto de Recomendaciones y/o Guías sobre metodología y aplicación de la F<sub>E</sub>NO en la práctica clínica (381-384).

### **A.3. CORRELACIÓN CON MARCADORES DE INFLAMACIÓN:**

Los conceptos actuales sobre la definición y fisiopatología del *asma* la consideran un proceso inflamatorio crónico, el cual ocasiona limitación al flujo aéreo e incremento de la reactividad ante alergenicos.

Esta inflamación se caracteriza por incremento de las células inflamatorias (eosinófilos, mastocitos y linfocitos T) en las vías respiratorias, que causan daño epitelial, edema, secreción mucosa y contracción de los músculos de superficie de las vías aéreas.

Según esto se puede afirmar que las células y mediadores inflamatorios son la causa de los síntomas de asma (86).

También podemos afirmar que la inflamación eosinofílica es un marcador fundamental de asma bronquial. (385).

En los pacientes asmáticos que son atópicos, se ha demostrado, igualmente, una relación inversa entre el número de eosinófilos y la integridad epitelial de las vías respiratorias, indicando que la inflamación eosinófila juega un papel fundamental en el proceso y es, también, un excelente marcador de asma atópica. (386).

Hoy sabemos que la F<sub>E</sub>NO se correlaciona claramente con diferentes marcadores de la inflamación eosinófila como: la tasa de eosinófilos en esputo de adultos (362) y niños asmáticos (360); la tasa de eosinófilos en biopsia (387, 388); el número de eosinófilos en lavado broncoalveolar (389); la eosinofilia en sangre (390); y la PC<sub>20</sub> de histamina (391).

#### **A.4. CORRELACIÓN CON PARÁMETROS DE FUNCIÓN PULMONAR:**

Aunque los tests de función pulmonar son un método utilizado en la valoración del asma, sus parámetros no reflejan directamente el estado de inflamación.

Quizás por este motivo, muchos autores no han encontrado correlación entre los distintos parámetros obtenidos con los tests de función pulmonar y los niveles de NO (392, 393).

Sin embargo en el año **2000**, algunos autores, como *Sippel y col* (394) ha descrito débiles correlaciones entre los niveles de NO espirado y el FEV<sub>1.0</sub>.

Otros autores, en el **2005**, como *Mappa y col* (395) establecieron cierta correlación con el volumen residual.

En cualquier caso, en los pacientes asmáticos, cuando monitorizamos los niveles de NO espirado y los cambios en los parámetros de función pulmonar, se observa que las variaciones del NO son más rápidas que las que puedan observarse en los parámetros de función pulmonar. Esto hizo pensar a muchos autores, que el NO es un marcador más sensible del estado de la enfermedad asmática (396, 397).

### **A.5. CORRELACIÓN CON ALERGIA/ATOPIA:**

En los pacientes alérgicos/atópicos, situación frecuente entre los asmáticos, los niveles de NO suelen estar elevados.

En **1993**, *Alving y col* (376), como ya relatamos anteriormente, describió altos niveles NO en un grupo de pacientes asmáticos, siendo todos ellos sujetos alérgicos.

En **1995**, *Kharitonov y col* (398) también documentaron una correlación directa entre la exposición a alergenos y los niveles de F<sub>E</sub>NO.

En el **1998** *Frank y col* (399) demostraron que los pacientes asmáticos atópicos presentan valores superiores de F<sub>E</sub>NO que los no atópicos. Para estos autores, los sujetos asmáticos no atópicos podrían tener valores similares a la población general sana.

Al año siguiente, **1999**, *Horvath y col* (400) demostraron que los sujetos atópicos sin asma, tienen niveles mas altos que los adultos sanos.

En el año **2000**, *Piacentini y col* (401), han demostrado un incremento de los niveles de F<sub>E</sub>NO, en los pacientes asmáticos expuestos a alergenos, anulándose dicha elevación cuando reciben un tratamiento con corticoides inhalados.

Igualmente, en **2001**, *Barreto y col* (402), y en **2002**, *Leuppi y col* (403), demostraron mayores niveles de NO en los sujetos con mayor reactividad a los test cutáneos (skin-prick) positivos para ácaros del polvo doméstico.

En el año **2003**, van Amsterdam y col (404, 405), demostraron que los niños sensibilizados a otro tipo de alergenios, tanto ambientales externos como de interior, mostraron mayores niveles de  $F_{E}NO$ .

En el mismo **2003** Franklin y col, Sacco y col; y en **2005** Brussee y col, y Chng y col (399, 406-409), dejaron claro que los niveles de NO son superiores en los asmáticos atópicos comparados con los asmáticos no atópicos.

El mismo hecho fue demostrado en **2005**, por Langley y col (410) en pacientes asmáticos adultos.

En el año **2006**, hubo autores como Spanier y col (411), que consiguieron demostrar mayores niveles de  $F_{E}NO$ , en aquellos pacientes expuestos a un mayor número de alergenios.

En el mismo año **2006**, Prasad y col, (412) demostraron que en los niños se producía la misma elevación de la  $F_{E}NO$  en los pacientes atópicos sin asma, con valores claramente superiores a los que presentan sujetos sanos.

A pesar de todas esta serie de trabajos publicados, la relación entre niveles de NO y atopía no está del todo clara, pues algunos autores, en **1999** Gratziou y col (413) y en **2000** Berlyne y col, (414), no encontraron diferencias significativas en los niveles de NO entre sujetos atópicos y sujetos sanos no atópicos.

Las diferencias de resultados obtenidos podría explicarse, por el momento de la determinación de la  $F_{E}NO$ , la cual puede o no elevarse desde el momento inicial de la exposición a los alergenios.

Para Kharitonov y col (415), el incremento del NO, en pacientes asmáticos expuestos a alergenios, no se produce en la fase inicial de la exposición, cuando

aumentan los neutrófilos, sino que aparece en la fase tardía, más sostenida, relacionada con incremento de eosinófilos y células T.

Sin embargo, para *Olin y col* (416) el incremento es inicial y transitorio, pues ellos no encontraron elevación en los niveles de NO cuando los pacientes atópicos habían sido expuestos recientemente a los alergenosen.

El aumento de F<sub>E</sub>NO, parece asociarse con un mecanismo latente relacionado con atopía e HRB, pero no necesariamente con síntomas respiratorios o asma (406, 417).

Igualmente, el incremento en los niveles de NO que aparece en los pacientes alérgicos expuestos, puede ocurrir sin alteraciones de la función pulmonar (418, 419).

Como conclusión se piensa que la exposición a alergenosen genera un estado inflamatorio crónico, difícilmente detectable con los parámetros de función pulmonar, pero que es fácilmente detectable por el NO.

## **A.6. CORRELACIÓN CON ASMA:**

Las determinaciones de  $F_{E}NO$ , proporcionan un método útil para diferenciar el asma de cualquier otra condición.

En el año **2000**, *Henriksen y col* (420) investigaron el uso de los valores de  $F_{E}NO$ , para diagnosticar asma en una población de 8571 sujetos.

Encontraron que un 52% de los sujetos diagnosticados de asma tenía valores  $\geq 8$  *ppb* (a una tasa de flujo de 250 mL/seg), mientras que un 80% de los sanos mostró valores inferiores a este corte.

En el año **2003**, *Dupont y col* (380), determinaron la  $F_{E}NO$  en un grupo de 240 pacientes no fumadores libres de tratamiento con corticoides.

Encontraron que el nivel de  $F_{E}NO$  correspondiente a 10 *ppb* (a una tasa de flujo de 200 mL/seg) tuvo una sensibilidad para el diagnóstico de asma del 90% con un valor predictivo positivo (VPP)  $>$  del 90% y una especificidad del 50%.

Cuando elevaron el punto de corte a 15 *ppb*, se alcanzaron los máximos niveles de especificidad.

Los autores obtuvieron la mejor combinación de sensibilidad y especificidad con el corte de 13 *ppb*, que mostró una  $S = 88\%$  con una  $E = 80\%$ .

En el año **2006**, *Heffler y col* (421), realizan otro estudio en 48 pacientes con diagnóstico previo de asma (incremento de  $FEV_{1.0} > 12$  tras salbutamol o  $PD_{20}$  metacolina  $< 800$   $\mu g$ ).

Ningún paciente asmático mostró valores inferiores a 25 *ppb* (a una tasa de flujo de 50 mL/seg).

Utilizando un corte en la  $F_{E}NO$  de 36 *ppb*, la sensibilidad para el diagnóstico de asma fue del 78%, con una especificidad del 60%. Los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) fueron del 54 y 82% respectivamente.

Por el contrario, todos los pacientes con valores de  $F_{ENO} > 100 \text{ ppb}$  fueron asmáticos.

En **1999**, Chatkin y col (422), realizaron un estudio para investigar el valor de la  $F_{ENO}$  en el diagnóstico de tos crónica en pacientes adultos no fumadores.

Demostraron que un corte de  $30 \text{ ppb}$  (a un flujo de  $45 \text{ mL/seg}$ ) proporcionó una sensibilidad del 75% y una especificidad del 87%. Los VPP y VPN fueron del 72% y 71% respectivamente.

Los autores concluyeron que utilizar este corte de  $30 \text{ ppb}$  en la población general podría alcanzar un VPN del 98%.

En el **2002**, Warke y col (423), realizaron un estudio con población infantil.

Encontraron que la  $F_{ENO} > 17 \text{ ppb}$  (a un flujo de  $50 \text{ mL/seg}$ ) mostró una alta sensibilidad, 81%, y una alta especificidad, 80%, en la predicción de inflamación de las vías respiratorias.

En el año **2003**, Malmberg y col (424), mostraron que la inflamación que presentan los niños asmáticos en sus fases más precoces, podía ser detectada por la  $F_{ENO}$ , mejor que por test de función pulmonar basal o índices de reactividad bronquial.

El valor óptimo de corte para la  $F_{ENO}$ , lo establecieron en  $9,7 \text{ ppb}$  (a un flujo de  $50 \text{ mL/seg}$ ), con una sensibilidad del 86%, una especificidad del 92% y un VPN del 95%.

En el mismo año **2003**, Henrikson y col (425), encontraron un elevado riesgo de infradiagnóstico de asma basado cuando nos basamos exclusivamente en los antecedentes y datos clínicos. Este hecho fue especialmente manifiesto en las chicas.

En el **2004**, Smith y col (426), mostraron que la sensibilidad de los métodos convencionales de diagnóstico de asma, según las guías tradicionales ERS/ATS, eran



mucho más bajas (0-47%), que la obtenida con un corte de  $F_{E}NO$ , de 20 ppb (a un flujo de 50 mL/seg).

Los autores consideraron óptimo este valor, que alcanzó una sensibilidad del 88%.

En 2009, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (61), establece en sus algoritmos diagnósticos, que todo paciente con  $F_{E}NO$ , superior a 30 ppb, debe ser diagnosticado de asma.

### **A.7. CORRELACIÓN CON HRB, AIE/BIE:**

La HRB se considera “gold standard” en el estudio de la inflamación de la vía aérea y un marcador principal de asma. Por desgracia los test de HRB son invasivos, consumen tiempo, y no son prácticos para el cribado.

La determinación de la  $F_{ENO}$ , ofrece una alternativa más práctica, en el estudio de la HRB y del AIE/BIE, existiendo, ya, diversos estudios que investigaron la relación entre NO y AIE.

Hoy en día, la  $F_{ENO}$  se puede considerar una herramienta simple, eficiente en tiempo y recursos para el cribado de HRB y BIE.

En el año **2000**, *Kanazawa y col* (427), estudiaron los valores de NO en esputo, en un grupo de pacientes asmáticos.

Los sujetos asmáticos que experimentaron AIE mostraron valores de NO en esputo, superiores a los pacientes que no tuvieron AIE.

Este hallazgo, fue apoyado por un estudio del **2001**, en el que *Kotaru y col* (428), mostraron una reducción del BIE en los sujetos a los que se le inhibía la síntesis de NO.

Los autores concluyeron diciendo que el NO juega un papel importante en la fisiopatología del AIE.

Los test de provocación con ejercicio suelen utilizarse para diagnosticar asma y especialmente para valorar el control de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que estos test de provocación con ejercicio, son caros, consumen tiempo, y son mal aceptados por los pacientes por incómodos, en el año **2003**, *ElHalawani y col* (429), planteraron un estudio para evaluar si la  $F_{ENO}$  podría actuar como marcador de BIE y sustituir a este tipo de test en el cribado y diagnóstico de este problema.

En el, demostraron que los pacientes con valores de  $F_{E}NO$  basal  $< 12$  ppb no presentaban, en ningún caso, HRB al ejercicio, concluyendo que la determinación de NO exhalado tenía un alto VPN y podría evitar numerosos test de provocación en el cribado de esta enfermedad.

En el año **2005**, Carraro y col (430), encontraron una correlación similar entre la  $F_{E}NO$  basal y el BIE.

En el mismo año **2005**, Buchvald y col (431), estudiaron la  $F_{E}NO$  basal y la correlacionaron con las respuestas a un cuestionario del ISAAC, en un grupo de 405 niños asmáticos que no recibían terapia con corticoides.

Aunque los mayores valores se encontraron en los niños con rinoconjuntivitis o fiebre del heno, los resultados permitieron predecir negativamente los síntomas respiratorios con ejercicio, con una seguridad del 90%, utilizando un corte de  $12$  ppb cuando los niños recibían tratamiento con corticoides.

Igualmente en el **2005**, Berkman y col (432), mostraron los resultados de un estudio realizado que comparaba la  $F_{E}NO$  con los resultados de dos test de HRB utilizando provocación con metacolina y AMP.

Los datos permitieron establecer que la  $F_{E}NO$  es un buen predictor de asma diagnosticada mediante historia clínica, y que además se correlaciona muy bien con la presencia de HRB demostrada mediante test de provocación bronquial.

En el año **2005**, Meer y col (433), demostraron la capacidad de la  $F_{E}NO$  para predecir la HRB a solución salina hipertónica en niños de 8-13 años.

Utilizando un corte de  $43$  ppb (en una muestra de aire colectado a un flujo de  $8,3$  ml/seg), obtuvieron un VPP del 83% y un VPN del 90% para estos valores de  $F_{E}NO$ .

En el año **2006**, García-Río y col (434), encontraron una correlación similar entre los valores de  $F_{E}NO$  basal y el máximo descenso de  $FEV_{1.0}$  post-ejercicio.

Además mostraron que los pacientes con BIE mostraron valores de  $F_{E}NO$  post-ejercicio (minutos 5, 10 ,15) inferiores a los de otros pacientes sin BIE.

Posteriormente, en el año **2007**, Lex y col (357) demostraron en población infantil, que ningún niño con valores de  $F_{E}NO$  basal  $< 25$  ppb presentaba alteración en los parámetros de función pulmonar tras el ejercicio.

El VPN para este corte de NO exhalado en la predicción del BIE alcanzó el 100%, siendo el VPP tan sólo del 28%.

Si además de la determinación de la FENO, se tienen en cuenta los datos sobre “síntomas respiratorios recientes”, el VPP subió al 40%.

Los autores concluyeron diciendo que la determinación de la  $F_{E}NO$  junto con los cuestionarios de síntomas pueden ser utilizados como un medio de cribado para excluir BIE en niños asmáticos atópicos.



## **B. PROCEDIMIENTO DETERMINACIÓN DE LA F<sub>E</sub>NO**

La técnica utilizada para la determinación de la F<sub>E</sub>NO, se ha desarrollado notablemente en los últimos años, hecho reflejado en más de 1000 publicaciones, que han sido revisadas por diferentes sociedades científicas, emitiendo una serie de recomendaciones y estándares en la última década.

En **1997** se publicó el ERS Task Force (435), sobre el uso de la F<sub>E</sub>NO en el manejo del asma.

En **1999**, se publican la Recomendaciones de la ATS (436) para estandarizar los procedimientos de la determinación online y offline de la F<sub>E</sub>NO en vías respiratorias bajas y altas, tanto en niños como en adultos.

En el año **2002**, se publica un documento conjunto de las dos sociedades, ERS y ATS, (383) sobre estándares de medida de la F<sub>E</sub>NO en niños.

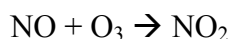
En **2005**, se publican, de nuevo, las Recomendaciones de ambas sociedades ERS y ATS, (437) que estandarizan los procedimientos de la determinación online y offline de la F<sub>E</sub>NO en vías respiratorias bajas y altas, tanto en niños como en adultos.

En **2006**, se publica un importante documento de la ATS (438) con las conclusiones del grupo de trabajo sobre metabolismo y determinación del óxido nítrico espirado.

### **B.1. BASES FISIOLÓGICAS:**

La metodología más ampliamente utilizada para la determinación de la  $F_{E}NO$  es la quimioluminiscencia, la cual permite obtener medidas de aproximadamente 1 ppb (439).

Esta técnica está basada en la reacción que se produce entre el NO de la muestra obtenida y el Ozono del analizador, generando  $NO_2$ , de acuerdo a la siguiente reacción



La reacción provoca emisión de fotones con una longitud de onda cercana al rojo e infrarrojo ( $h\nu$ ), que es detectada por un tubo foto-multiplicador.

La señal del foto-multiplicador es directa y linealmente proporcional a la concentración de NO de la muestra obtenida. (438, 439).

La  $F_{E}NO$ , puede ser medida tanto “online” como “online”.

La determinación “on line” se realiza mediante una inhalación de aire libre de NO, seguida inmediatamente por una exhalación hacia el aparato de medida, a un flujo estable.

En la determinación “offline” el aire exhalado se recoge en una bolsa Mylar y es transportado a un analizador de NO, donde es introducido y valorado.

## **B.2. FACTORES FISIOLÓGICOS DETERMINANTES:**

Actualmente, se han descrito los factores modificadores de la  $F_{E}NO$  (edad, sexo, maniobras respiratorias, alimentos, etc.), los cuales han de tenerse en cuenta para cualquier metodología o procedimiento que utilicemos en su determinación (437).

### Fuentes fisiológicas del NO Espirado:

El NO se forma tanto en el tracto respiratorio alto como en el bajo (440-443), difundiendo hacia la luz respiratoria por los mecanismos de difusión de gases, es decir, siempre a favor de gradiente, condicionando así la concentración de NO del aire espirado " $F_{E}NO$ " (444, 445).

Dicho esto, es de sentido común pensar que, el NO proveniente de la orofaringe puede contribuir de una forma significativa a los valores finales de  $F_{E}NO$  (443, 446).

Lo mismo podría pensarse del NO alveolar, sin embargo, este contribuye escasamente al valor final de  $F_{E}NO$ , pues, existe una gran avidéz del NO por la hemoglobina, ligándose ambos en el lecho capilar pulmonar y difundiendo escasamente hacia la luz de los alvéolos (447, 448).

Aunque los niveles gástricos de NO son muy elevados (449), estos no parecen contaminar al aire espirado, probablemente por independencia de compartimentos, ocasionada por el cierre de los esfínteres esofágicos superior e inferior.

### Contaminación por NO nasal:

Ya hemos visto que el NO se produce y puede acumularse en la región nasal, alcanzando concentraciones mucho más altas que las del tracto respiratorio inferior (440, 450-453).



Muchos autores (450, 452, 454-457) han abordado la cuestión sobre la contribución del NO nasal a la  $F_{E}NO$  y en función de los resultados han concluido que cualquiera de las técnicas que pretendan medir con fiabilidad el NO del tracto respiratorio inferior, debe prevenir la contaminación de la muestra con el NO nasal.

#### Contaminación por NO ambiental:

Como los niveles de NO ambiental pueden alcanzar niveles relativamente altos, y claramente superiores a los del tracto respiratorio inferior, las técnicas estandarizadas deben prevenir la contaminación de las muestras biológicas con el NO ambiental.

Las soluciones para alcanzar este objetivo son específicas para cada material, aparato y metodología utilizada. En cualquier caso, independientemente de la técnica utilizada, la concentración del NO ambiental debe quedar registrada en cada determinación.

#### Dependencia de la tasa de flujo:

Las concentraciones de NO exhalado desde las vías bajas, muestran una gran dependencia de las tasas de flujo (455, 456).

Este mismo hecho es aplicable a las determinaciones de NO nasal, el cual varía en función del flujo (458, 459).

La dependencia del flujo se relaciona con las variaciones que se producen en el proceso de difusión del NO transferido desde la pared a la luz de las vías respiratorias (455).

El fenómeno puede ser fácilmente comprendido si recordamos que los flujos más rápidos minimizan el tiempo de tránsito del gas alveolar en la vía respiratoria, reduciendo la cantidad de NO transferido. Por el contrario, en flujos bajos, la tasa del gasto de NO, es mayor que en flujos altos, como ocurre con la pérdida de calor (455).

En vista de esta dependencia de flujo, y de cara a la estandarización de la técnica de determinación, es fundamental conocer la tasa de flujo, registrarla y mantenerla constante durante la determinación del NO espirado (460).

#### Influencia de la Apnea:

Normalmente, cualquier período de apnea provoca acumulación creciente de NO en la cavidad nasal, la vía respiratoria baja y probablemente en la orofaringe. Esto es capaz de provocar picos de NO en los perfiles de NO espirado a lo largo del tiempo (440, 442, 450, 460-462).

Por esta razón se desaconseja el uso de la apnea en las técnicas estandarizadas descritas en este documento, aunque sabemos que han sido utilizadas en los métodos más experimentales de determinación de NO exhalado (460).

### **B.3. FACTORES ANTROPOMÉTRICOS DETERMINANTES:**

#### **Edad:**

Aunque en los sujetos adultos no parecía existir una correlación consistente entre los niveles de NO y la edad, a finales de los 90 y principios de los años 2000, diferentes autores (463-468), describieron que los niños y adolescentes en desarrollo, presentan incrementos de la F<sub>E</sub>NO con la edad, extendiéndose este fenómeno hasta los 17 años.

Este hecho fue avalado recientemente, en **2006**, por *Malmberg y col* (469), quienes demostraron una correlación significativa ( $p < 0,0001$ ) entre la edad y la altura con la fracción de NO espirado, en jóvenes en desarrollo.

En otro estudio reciente, del año **2006**, *Haight y col* (470), demostraron que los sujetos más jóvenes (edad media 24 años) mostraban valores de F<sub>E</sub>NO relativamente bajos, *18,7 ppb*, cuando los compararon con los de sujetos de mayor edad (edad media 72 años), con valores de *36,9 ppb*.

Las razones de este aumento en la NO espirada, en los niños, fue explicada recientemente, en **2008**, por *Pavord y col* (471), que tras analizar los valores de la F<sub>E</sub>NO en las poblaciones más jóvenes los relacionaron con la edad, con el desarrollo y con el tamaño de las vías respiratorias.

#### **Sexo:**

Inicialmente no existía una idea clara sobre la influencia del sexo en los valores de F<sub>E</sub>NO, pues los resultados obtenidos en diferentes estudios realizados con adultos no eran concordantes (468, 472-476).

Las diferencias en los niveles de F<sub>E</sub>NO, relacionadas con el sexo, fueron descritas inicialmente, en **1996**, por *Jilma y col* (472), que examinaron concentraciones de F<sub>E</sub>NO y de nitrato en plasma, encontrando valores inferiores en el grupo de mujeres con respecto a los hombres.

Estos resultados fueron confirmadas posteriormente, en **2001**, por Tsang y col (473) en una cohorte de 121 sujetos sanos no fumadores, y en **2002**, por de Van der Lee y col (474) con una población similar.

En trabajos más recientes, como el publicado en **2006**, por Olivieri y col (477), se confirmó que los valores de este parámetro eran inferiores en las mujeres, aplicando los criterios metodológicos actuales en la determinación de la F<sub>E</sub>NO.

Los mismos resultados son obtenidos, en **2008**, por Pasvord y col (471).

En cuanto a las causas que podrían originar esta tendencia a la baja de los valores de F<sub>E</sub>NO en las mujeres, muchos autores, entre ellos, Brooks y col (478) en **1988**, lo relacionaron con el menor tamaño del sistema respiratorio en el sexo femenino, el cual se corresponde claramente con el menor tamaño corporal de las mujeres.

Otros autores, en **1999**, Franklin y col (463) y en **2002**, Latzin y col (479), centraron la causa de estas diferencias por sexo, en la distinta sección o calibre de la vía respiratoria.

Los autores afirmaron que, a un flujo determinado, la difusión del NO se modificaba según la luz de la vía aérea, ocasionando diluciones distintas y por tanto concentraciones de F<sub>E</sub>NO más bajas en el grupo de mujeres.

Esta hipótesis fue confirmada posteriormente, en **2003** por Kharitonov y col (476), en **2005** por Wong y col (480), en **2006** por Oliveri y col (477) y en **2008** por Pasvord y col (471), concluyendo que, la F<sub>E</sub>NO puede estar más baja en las mujeres como consecuencia de la influencia del calibre de las vías respiratorias.

Otra hipótesis para justificar la influencia del género, fueron planteadas, en **1996** por Jilma y col (472) y por Morris y col (481), en **2000** por Johannesson y col (482), y en **2002** por Oguzugen y col (483), considerando todos ellos, que los cambios hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual son determinantes y condicionan los valores de F<sub>E</sub>NO.

Sin embargo, en su trabajo de **1996**, *Morris y col* (481) no habían encontrado correlación temporal entre las medidas de producción de NO y los esteroides sexuales combinados urinarios durante el ciclo menstrual.

Esto le hizo pensar que no son los estrógenos quienes modulan las concentraciones de  $F_{E}NO$ , sino que era necesario buscar otras razones.

En sendos trabajos de *Morris y col* (481, 484), publicados en **1995** y **1996**, los autores propusieron que los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo, serían igualmente determinantes y condicionarían los niveles inferiores de  $F_{E}NO$  encontrados en las mujeres.

Por esta razón, dichas circunstancias del paciente deben ser recogidas en el momento de la determinación.

Una cuarta hipótesis para justificar la menor tasa de  $F_{E}NO$  en mujeres, fue propuesta, en **2003**, por *Grasemann y col* (475). Ellos mostraron la posibilidad de que las diferencias, en mujeres sanas, se asocien a un determinado genotipo de la “NO sintetasa 1”. Con esta idea relegan a un segundo plano a los factores hormonales.

#### Altura:

Tal como vimos anteriormente en el estudio de **2006** realizado por *Malmberg y col*, (469) la altura fue la mejor variable independiente en la ecuación de regresión con el NO espirado, mostrando un incremento desde 1 a 14 ppb en los valores de  $F_{E}NO$ , para los valores de 120 y 180 centímetros de estatura.

En estudios posteriores realizados en **2006** por *Olin y col* (468), y en **2008**, por *Pavord y col* (471), se ha descrito un ligero incremento de la  $F_{E}NO$  con el incremento de estatura, la cual, como ya hemos visto se relaciona con mayor tamaño de las vías respiratorias.

### Peso corporal:

En el año **2005**, *De Winter-de Groot y col* (485), demostraron que los niveles de F<sub>E</sub>NO aumentan con el incremento del IMC, en población adulta. Esto les hizo pensar que la inflamación de la vía respiratoria, podría derivarse de la baja tasa de inflamación sistémica que suelen presentar los obesos.

Contrariamente a los autores citados, en el mismo año **2005**, *Kozaks y col* (486) no lograron encontrar la citada correlación entre el IMC y NO espirado en pacientes asmáticos.

Igualmente, en el año **2005**, *Santamaría y col* (487), estudiando a un grupo de niños, no fueron capaces de mostrar correlación alguna entre el IMC ajustado a la edad y la F<sub>E</sub>NO.

En el año **2007**, *Maniscalco y col* (488) demostraron que los sujetos obesos severos presentaban menores niveles de NO espirado que los pacientes con normopeso, diferencia que se redujo con la pérdida ponderal por parte de los obesos.

### Raza:

No Existen demasiados estudios sobre influencia de la raza/etnia y la F<sub>E</sub>NO, pero citamos uno, publicado en **2005** por *Wong y col* (480), en el que se demostró que los niños escolares chinos mostraban fracciones de NO espirado significativamente más elevados que los caucasianos.

## **B. 4. OTROS FACTORES MODIFICADORES:**

### Maniobras respiratorias:

Las *maniobras espirométricas* han ocasionado reducciones transitorias de los niveles de  $F_{E}NO$  (489-494). Por este motivo, es recomendable que las determinaciones de NO espirado, se realicen antes de la espirometría.

Los *test de provocación con metacolina o histamina*, para el estudio de la HRB, ocasionan una broncoconstricción que reduce de forma inmediata los niveles de NO, por lo que este tipo de test deben de ser realizados tras las determinaciones de  $F_{E}NO$  (495, 496).

Similares consideraciones deben aplicarse a otro tipo de de maniobras respiratorias, salvo que exista conocimiento de que no influyen en la  $F_{E}NO$ .

Como ejemplo de éstas, están la propia *maniobra respiratoria para la determinación de la  $F_{E}NO$* , la *inducción del esputo* (497) y la *pletismografía corporal* (494), las cuales no parecen influir a los niveles estables de NO exhalado (489, 490).

Los mecanismos por los que las maniobras respiratorias afectan la NO espirada no están nada claros (471).

### Fármacos Broncodilatadores:

En diferentes publicaciones se ha demostrado que los niveles de  $F_{E}NO$  pueden modificarse con el grado de obstrucción de la vía aérea, y consecuentemente en cualquier situación que genere broncodilatación de la misma (490, 491, 496, 498-503). El origen de dicho cambio ha sido relacionado con un efecto mecánico, que podría determinar el gasto de NO.

Dicho esto parece razonable que ante cualquiera determinación de  $F_{E}NO$ , registremos el uso de broncodilatadores, y la hora de su última aplicación.

### Alimentos y Bebidas:

Los pacientes que participan en una determinación de  $F_{E}NO$ , deben evitar la ingesta de alimentos o líquidos, pues se han descrito modificaciones con alimentos y bebidas.

Como ejemplo, se ha descrito un aumento de la  $F_{E}NO$ , tras la ingesta de nitrato o *alimentos conteniendo nitratos*, tal como lechuga (con efecto máximo a las dos horas de la ingestión) (446, 504), pero que puede prolongarse hasta 20 horas (505). Ahora bien, es posible que enjuagarse la boca pueda reducir el efecto de los alimentos conteniendo nitratos (446).

Igualmente se han descrito alteraciones transitorias de los niveles de  $F_{E}NO$ , tras la *ingesta de agua o cafeína* (506, 507).

También se ha demostrado que la ingesta de *alcohol* reduce la  $F_{E}NO$  en pacientes con asma y en sujetos sanos (138, 139).

Con los conocimientos actuales, parece prudente cuando sea posible, evitar la ingesta de alimentos y bebida durante la hora previa a la determinación de  $F_{E}NO$ , y, en todo caso, registrar la ingesta reciente de cualquier bebida o alimentos.

### Ritmos circadianos:

No existe acuerdo definitivo sobre si existe influencia de la hora en que se determinan los valores de  $F_{E}NO$ .

Algunos estudios como los publicados en **1998** por *ten Hacken y col* (508), en **1999** por *Georges y col* (509) y en **2002** por *Mattes y col* (510) han demostrado la existencia de un ritmo circadiano en los valores de NO espirado de los pacientes asmáticos, con un patrón de liberación fisiológico matutino, y un incremento nocturno en los pacientes asmáticos que muestran inflamación.



En **2003**, un estudio de *Kharitonov y col* (476), demostró una escasa influencia de los ritmos circadianos.

Sin embargo un estudio más reciente, publicado en **2006** por *Pijnenburg y col* (511) y desarrollado con pacientes asmáticos, demostró un 14% de incremento en los valores de  $F_{E}NO$  obtenidos a primera hora del día comparados con los determinados en horario de tarde.

Esta misma variación circadiana, pero en sentido contrario, fue demostrada en **2007** por *Stark y col* que mostraron, en un grupo de sujetos sanos, valores matutinos de  $F_{E}NO$  inferiores a los vespertinos (512).

Por tanto, aunque no esta definitivamente aclarado que las determinaciones de  $F_{E}NO$  deben estandarizarse por el momento del día, intentaremos realizarlas siempre a la misma hora, y como no siempre es posible, debemos registrar en todos los casos la hora de la determinación.

#### Tabaco:

Además del efecto inmediato que produce fumar un cigarrillo, se ha demostrado que los fumadores tienen niveles crónicamente disminuidos (513-516).

Independientemente de los citados efectos agudos y crónicos que provoca el cigarrillo en la  $F_{E}NO$ , los sujetos asmáticos que fuman, muestran niveles elevados, significativamente superiores a los que presentan los pacientes no asmáticos (516).

Teniendo en cuenta lo expuesto, en las determinaciones de  $F_{E}NO$ , los sujetos deberían abstenerse de fumar en la hora anterior a la determinación, y en cualquier caso debemos registrar todo antecedente de tabaquismo activo y pasivo, antiguo o reciente.

#### Infección:

Las infecciones virales del tracto respiratorio superior e inferior pueden provocar un incremento de los niveles de NO exhalado en pacientes asmáticos (517, 518).

Del mismo modo, la infección VIH, se asocia con una reducción del NO exhalado (519).

Por tanto, toda determinación de  $F_{E}NO$ , en pacientes que presenten infección respiratoria o VIH, debe ser diferida hasta la recuperación de la infección, o de lo contrario dejar claramente registrada la presencia de infección respiratoria el día de la prueba.

#### Otros factores fisiológicos:

Se ha demostrado que la manipulación de ciertos parámetros fisiológicos puede o no afectar a la  $F_{E}NO$ .

El cambio del flujo sanguíneo pulmonar no afecta a la determinación del NO exhalado en humanos (520).

Sin embargo, la hipoxia, situación que puede aparecer en altitud, especialmente en sujetos con tendencia al edema pulmonar, ocasiona descensos en los niveles de NO exhalado (447, 521-524).

La aplicación de presiones positivas al final de la espiración ha mostrado incrementos de  $F_{E}NO$  en animales (525-527).

En humanos, la mayoría de los estudios no demuestran que la presión positiva en las vías respiratorias afecta la estabilidad de los niveles de NO exhalado (455, 456, 506). Sin embargo, existe algún estudio que, excepcionalmente, sugiere lo contrario (528).

#### Posición del sujeto:

La evidencia soporta cierta variabilidad con la posición del sujeto. Por ejemplo se producen diferentes resultados cuando el sujeto está de pie, sentado o encamado (529).

### Ejercicio previo:

Muchos estudios han examinado el efecto del ejercicio sobre la F<sub>E</sub>NO (462, 530-539), demostrando su influencia.

En **1993** *Persson y col* (462), demostraron que las concentraciones de NO espirado, descienden durante ejercicio físico realizado entre 50 y 100 vatios.

Cuando tuvieron en cuenta el incremento de la V<sub>e</sub>, percibieron un incremento muy marcado de la excreción de NO durante el ejercicio.

Los datos aportados por estos autores, son compatibles con la hipótesis que sostiene que el NO detectado en el aire espirado se forma preferentemente en los bronquiolos respiratorios y terminales y sugiere que el aumento de producción de NO se produce durante el ejercicio y mientras se mantenga la hiperventilación en la recuperación del mismo.

En **1994** *Matsumotto y col* (530) describieron incrementos en la producción de NO durante el ejercicio, en 5 voluntarios de 9-49 años, que fueron sometidos a un ejercicio en cicloergómetro.

En el mismo año **1994**, *Bauer y col* (531) quisieron evaluar la hipótesis de que los cambios cardiovasculares pueden alterar la excreción pulmonar de NO.

Para ello sometieron a un grupo de sujetos a un ejercicio en cicloergómetro, demostrando un incremento rápido y reversible de la producción de NO pulmonar, el cual se correlacionó significativamente con las variaciones de la frecuencia cardiaca.

Ellos confirmaron la idea de que los cambios en el NO espirado se relacionan con la respuesta cardiovascular al ejercicio.

En **1995** *Maroun y col* (534), midieron la F<sub>E</sub>NO en 18 varones voluntarios de diferentes niveles de condición física (sedentarios, intermedios y deportistas).

Las determinaciones se realizaron en reposo y tras dos escalones de ejercicio en cicloergómetro para alcanzar un VO<sub>2</sub> en el estado estable de 1 y 2 l/minuto respectivamente. Los deportistas realizaron un tercer escalón para alcanzar un VO<sub>2</sub> estable de 4 l/minuto.

En los grupos menos entrenados, sedentarios e intermedios, se observó un descenso paulatino de la  $F_{E}NO$  en la medida que aumentaba el  $VO_2$ .

En contraste los niveles de NO espirado de los deportistas disminuía tan solo levemente con el incremento del  $VO_2$ .

Los valores de  $F_{E}NO$  declinaron linealmente con el incremento de la  $V_e$  en los dos grupos menos entrenados, no ocurriendo lo mismo en los sujetos deportistas.

Con niveles de esfuerzo correspondientes a un  $VO_2$  de 2 l/min, los valores de  $F_{E}NO$ , fueron significativamente más altos en los deportistas que en cualquiera de los otros dos grupos.

Los resultados confirmaron la hipótesis de que la condición física incrementa el gasto de NO durante el ejercicio, probablemente debido a un incremento en la producción vascular y/o epitelial.

En 1996, *Philipps y col* (535) intentaron definir los factores moduladores y el lugar de liberación del NO espirado durante el ejercicio en humanos.

Para ello midieron el gasto de NO en reposo, durante ejercicio, durante ejercicio tras oclusión de nasofaringe, tras HVE y tras infusión de dobutamina en un grupo de sujetos.

El gasto de NO espirado aumentó significativamente ( $p < 0,003$ ) del reposo ( $57 \pm 10$  nl/min/m<sup>2</sup>) al ejercicio ( $171 \pm 30$  nl/min/m<sup>2</sup>).

La exclusión del NO nasal mediante oclusión nasofaríngea, redujo significativamente ( $p < 0,05$ ) el NO espirado en reposo y durante el ejercicio, estableciéndose la contribución nasal en el  $53 \pm 5\%$  en el reposo, y en el  $29 \pm 6\%$  durante el ejercicio.

La HVE también produjo un incremento significativo ( $p < 0,05$ ) de gasto de NO espirado pasando de  $51 \pm 8$  a  $94 \pm 22$  nl/min/m<sup>2</sup>.

Los autores concluyeron que el incremento del NO espirado que aparece con el ejercicio se produce fundamentalmente a expensas del NO no nasal, con un descenso del NO nasal.

El incremento del NO espirado se correlaciona estrechamente con el incremento de la ventilación, más que con el aumento del flujo sanguíneo.

En el año **1997**, *Chirpaz-Oddou y col* (537), examinaron la respuesta que mostraban la CNO y el VNO, de 21 sujetos, durante un ejercicio incremental y durante la recuperación del mismo. Así, tras un protocolo incremental de 30vatios/3 minutos hasta el agotamiento, seguido de 5 minutos de recuperación, se determinaron de forma continua la  $V_e$ ,  $VO_2$ ,  $VCO_2$ , FC, CNO, VNO.

La CNO en aire espirado disminuyó significativamente una vez que el ejercicio superó el 65% del  $VO_2$  pico, alcanzando los mismos valores en el máximo esfuerzo.

El VNO aumentó proporcionalmente con la intensidad del ejercicio hasta el agotamiento, y disminuyó rápidamente durante la recuperación.

Los valores medios de VNO en el máximo esfuerzo fueron significativamente más elevados en los sujetos entrenados que en los sedentarios.

En esfuerzo submáximo, a un  $VO_2$  determinado, probablemente a un gasto cardíaco determinado, el VNO fue similar en los sedentarios y entrenados, incluso con diferentes tasas de  $V_e$ .

El incremento de VNO se correlacionó con el  $VO_2$ ,  $VCO_2$ ,  $V_e$  y FC.

Los autores concluyeron que el VNO se relaciona con la magnitud del metabolismo aeróbico, siendo independiente del grado de entrenamiento.

En el año **2000**, *Scollo y col* (538), estudiaron el efecto de un test de esfuerzo en tapiz rodante sobre la concentración de NO espirado.

Los autores encontraron que la  $F_{ENO}$  basal era significativamente más alta ( $p < 0.01$ ) en los niños que desarrollaron BIE ( $12,3 \pm 1,6$  ppb) que en los niños sanos ( $6,1 \pm 0,2$  ppb).

Además mostraron una correlación significativa ( $p < 0,01$ ) entre los niveles de  $F_{ENO}$  basal y la caída del  $FEV_{1.0}$  post-ejercicio.

Igualmente mostraron que los niveles de NO espirado no se modificaban ( $p = NS$ ) durante el período de recuperación que siguió al ejercicio, pues la  $F_{ENO}$  se monitorizó los minutos 1, 6, 12 y 18 de la recuperación.

En el año **2002**, *Kippelen y col* (539), reclutaron a 21 deportistas y 10 sujetos desentrenados. A todos ellos les sometieron a 15 minutos de ejercicio al 90% del VO<sub>2</sub> máximo, midiendo la F<sub>E</sub>NO durante el esfuerzo y en la primera hora de recuperación tras finalizar el ejercicio.

Los autores demostraron que durante y tras un ejercicio intenso, se produce un incremento del VNO, con una caída en los niveles de F<sub>E</sub>NO, hecho que se puede mantenerse durante 1 hora.

Como conclusión, tras la lectura de todos estos trabajos, aunque no existe unanimidad en los resultados obtenidos, parece prudente evitar el ejercicio intenso al menos 1 hora antes de cualquier determinación de la F<sub>E</sub>NO.

#### Medicación y NO exhalado:

El efecto potencial de fármacos sobre el NO exhalado no debe ser despreciado, pues existen evidencias de que diferentes medicaciones, especialmente utilizadas en el control de sujetos asmáticos, pueden afectar a la F<sub>E</sub>NO.

El NO exhalado cae como consecuencia de la ingesta o inhalación de corticosteroides, en sujetos con asma (377, 540-544).

Igualmente se ha demostrado que la F<sub>E</sub>NO, se reduce tras el uso de inhibidores de la NO sintetasa inhalados (545).

De la misma forma, los modificadores del eje de los leucotrienos pueden reducir la F<sub>E</sub>NO (546, 547).

Por el contrario, los fármacos donadores de NO (548) y L-arginina oral inhalada o intravenosa (549, 550), aumentan la F<sub>E</sub>NO.

Incluso ciertas medicaciones, que no afectan la producción de NO, podrían afectar, de forma indirecta, el nivel aparente de NO. Esto suele producirse por otros mecanismos relacionados con modificaciones del calibre de las vías respiratorias (490, 499-503, 551).

Por todo lo anteriormente expuesto, antes de una determinación de  $F_{ENO}$ , deben registrarse todos los fármacos que el sujeto utiliza y el momento de su administración.

## **B.5 TÉCNICA DETERMINACIÓN $F_{E}NO$ “online” RECOMENDADA EN ADULTOS**

Como describimos anteriormente, los métodos “online” son aquellos en los que el aire espirado es continuamente analizado por el sistema de medida de NO, durante una espiración simple.

Con este método, el sistema registra un perfil de valores NO relacionados con el tiempo y con el volumen espirado.

Además el sistema registra otras variables como la tasa de flujo y la presión, lo que permite al administrador del test monitorizar la espiración y garantizar los flujos y presiones requeridas para conseguir un estado estable de NO.

Con este procedimiento se detectan y descartan las espiraciones inapropiadas.

### **Fuente de gas inspirado:**

Aunque unos autores (455, 552) no consiguieron demostrar la influencia de los niveles de NO ambiental sobre la  $F_{E}NO$  en estado estable durante una respiración simple, otros (553), si lo consiguieron.

Cuando un sujeto inhala aire con niveles elevados de NO, este puede provenir del circuito, del aparato o del propio espacio muerto del sujeto.

Al iniciar la espiración, se produce un pico inicial en el perfil de NO exhalado en relación con el tiempo. Como este pico de NO necesita tiempo para ser limpiado, eliminado, es preciso incrementar el tiempo espiratorio para obtener el estado estable de NO (455).

Por eso en cualquier determinación de NO espirado, es preferible utilizar aire inspirado libre de NO, es decir con una concentración del mismo inferior a 5 ppb.

En cualquier caso, se aconseja un registro del NO ambiente, en todos los estudios realizados.



### Fase inspiratoria:

En esta fase, el sujeto, paciente o deportista, debe permanecer en *sedestación*, para que la boquilla se sitúe en una posición y altura apropiadas.

No es necesaria la utilización de *pinza nasal*, pues podría permitir la acumulación de NO nasal y dar lugar a una difusión retronasal del mismo hacia la faringe, que podría interferir con el NO de la fracción espirada.

Sin embargo, cuando un sujeto sea incapaz de evitar una inhalación o espiración nasal, que se reflejaría como un pico espiratorio precoz, la pinza debe ser utilizada.

En la etapa inspiratoria, el paciente realiza una *inhalación* a través de la boquilla alrededor de 2-3 *segundos* para conseguir la capacidad pulmonar total (CPT), o un llenado pulmonar muy cercano a estos valores si tuviese dificultad para conseguirla.

Alcanzar la CPT es aconsejable, pues es un punto constante y referente del ciclo respiratorio al que los pacientes o deportistas están acostumbrados, entre otras razones, por la realización habitual de espirometrías.

### Fase espiratoria:

Finalizada la inspiración, el paciente realiza una *espiración*, de forma inmediata para evitar cualquier retención respiratoria que, también, podría afectar la F<sub>E</sub>NO.

Hay dos factores críticos para asegurar las determinaciones reproducibles y estandarizadas del NO espirado del tracto respiratorio inferior.

#### a) *Exlcusión nasal:*

Está demostrado que en la región nasal existen niveles altos de NO, si los comparamos con los presentes en el tracto respiratorio inferior (376, 440, 450-453, 458, 554).

Estas cantidades elevadas de NO nasal, provienen fundamentalmente de los senos paranasales y pueden contaminar por vía retronasal o nasofaríngea posterior, el aire espirado por vía oral que proviene de vías respiratorias más bajas (451).

Para evitar esta contaminación, es fundamental la exclusión del NO que provenga de esta zona nasal, lo cual se consigue mediante el cierre de la apertura velo-faríngea durante la espiración.

Este cierre puede alcanzarse mediante una “*maniobra espiratoria restrictiva*” contra resistencia, que mantiene una presión positiva constante en la boquilla. Este procedimiento ha sido validado por determinaciones de CO<sub>2</sub> y con estudios de insuflación de argón (454, 455).

Para conseguir esta espiración restrictiva, el sujeto debe ser adiestrado y motivado. La presión o la tasa de flujo espiratorio deben de ser monitorizadas. Además, es importante contar con dispositivos visuales, presentes en la mayoría de los aparatos, que permitan al sujeto mantener dichos flujos o presiones dentro de un rango.

Con este procedimiento obtenemos una presión en la boquilla que al menos debería situarse en 5 cm. de H<sub>2</sub>O, lo que asegura el cierre del velo y excluye la contaminación procedente del NO nasal. El procedimiento debe evitar presiones superiores a 20 cm. de H<sub>2</sub>O, que pueden resultar poco confortables para ser mantenidas por el paciente durante la fase espiratoria.

Existe otro procedimiento para evitar la contaminación nasal, que se basa en una “*maniobra de aspiración nasal continua*” (555).

Esta maniobra reduce la contaminación procedente del NO nasal por dos caminos. El primero, por aclaramiento del NO nasal, que impide su acumulación. El segundo, ocasionando, ella misma, el cierre velo faríngeo.

Existe un tercer método, para evitar la contaminación de la fracción espirada de NO, procedente del NO nasal. Este método utiliza la “*insuflación de un balón en la nasofaringe posterior*”, que aislando la nariz evita la contaminación (450, 452).

De los tres métodos descritos, el más utilizado es el primero, pues los dos últimos se consideran menos prácticos para su utilización clínica de rutina.

### Tasa de flujo:

Teniendo en cuenta que los valores de NO espirado en estado estable, se modifican considerablemente con la tasa de flujo espirado, la estandarización de este parámetro parece crítica y adquiere una notable importancia en la maniobra espiratoria, si queremos obtener medidas reproducibles.

Para explicar la influencia de este parámetro, se han propuesto distintos modelos, entre los cuales el modelo bicompartimental tiene gran soporte (556, 557).

La influencia del flujo se produce por la modificación que ocasiona en el tiempo de tránsito respiratorio y consecuentemente en la tasa de difusión del NO (439, 455, 456, 558).

Las tasas bajas de flujo inferiores a 0,1 L/segundo, amplifican la concentración de NO y, se piensa, ayudan en la discriminación entre sujetos (559). Además, estos valores elevados, impiden determinaciones próximas a los valores límites de los analizadores corrientes.

Por otro lado, para alcanzar un estado estable de NO espirado, las tasas de flujo bajas necesitan tiempos de espiración más prolongada, la cual puede ser incómoda y/o imposible de mantener en algunos pacientes con enfermedad severa (455, 456).

Un estudio publicado en 1997, confirma que los valores de  $F_{ENO}$  son inversamente relacionados con el flujo espiratorio(455) y demuestran que un flujo espiratorio de 50 mL/s fue fácil de mantener en todos los sujetos, lo cual esta en línea con las directrices publicadas (560).

Con estos antecedentes, y basándose en los conocimientos de ese momento, en 1999, el consenso de la ATS (436), eligió una tasa de flujo de 0,05 L/segundo (BTPS), con el que trataba de conseguir un equilibrio entre sensibilidad y confort del paciente.

Actualmente existen numerosos artículos que consideran esta tasa de flujo aceptable y reproducible para niños y adultos (455, 465, 476, 491, 558, 561-565).

Dicho esto, debemos recordar que ciertos autores propusieron que en situaciones concretas, la determinación de  $F_{E}NO$ , necesita tasas de flujo diferentes.

Así la utilización de *flujos variables* superiores o inferiores a 0,05 L/segundo (BTPS), permitieron, en **2002**, a *Deykin y col* (561) la obtención de ciertos parámetros flujo-independientes y ayuda a diferenciar a los sujetos asmáticos de los sujetos normales, todo ello con alta sensibilidad y especificidad.

Igualmente, en sendos artículos publicados en **2004**, por *Mahut y col* (566) y *Condorelli y col* (567), se ha sugerido que las medidas seriadas de  $F_{E}NO$  pueden ayudar a distinguir la inflamación alveolar de la bronquial.

Sin embargo, en **2006**, *Olivieri y col* (477), utilizando tasas de flujo de 100 y 200 mL/s, encontraron una fuerte correlación positiva entre niveles de  $F_{E}NO$  a diferentes flujos espiratorios, no pudiendo, siempre, obtener espiraciones reproducibles en los flujos más altos en sujetos sanos.

Los resultados obtenidos a diferentes flujos espiratorios fueron comparables con descritos previamente en la literatura para sujetos sanos no fumadores, como los publicados en **2004** por *Condorelli y col* (567), y en **2005** por *Nguyen y col* (568).

Los valores fueron algo más bajos que los obtenidos, en **2005**, por *Vynnts y col* (569) con tasas de flujos espiratorios de 50 mL/s.

Por todo eso, son necesarios más estudios con pacientes que tengan inflamación proximal y distal, que aclaren si las medidas de  $F_{E}NO$  en diferentes tasas de flujo pueden aportar información que sea tan útil como la obtenida a 50 mL/s.

En todos los casos, la tasa de flujo debe ser claramente registrada, para cualquier valoración clínica o investigadora.

Igualmente *es fundamental que la tasa de flujo elegida, sea constante*, lo cual puede alcanzarse por diferentes caminos.

Un método utilizado habitualmente consiste monitorizar la presión en la boquilla del sujeto, y ofrecer un indicador acústico y/o visual que sirva de referencia al sujeto mientras espira contra una resistencia predeterminada, y le permita mantener el flujo constante (455, 456).

Mediante este procedimiento, el flujo, se mantiene constantes gracias a un mecanismo de retroalimentación con los parámetros de presión, la cual es mantenida constante por el sujeto, dentro de los límites especificados.

Con este mismo procedimiento, podríamos cambiar el parámetro monitorizado, utilizando la tasa de flujo en lugar de la presión, que al fin y al cabo es el parámetro más directamente determinante de la reproducibilidad de la  $F_{E}NO$ .

Como métodos alternativo para controlar la tasa de flujo, utilizados especialmente en niños y sujetos que no pueden controlar fácilmente el flujo, podemos contemplar, el uso de resistencias dinámicas (476), operadores que controlan la tasa de flujo (564), controladores de masa de flujo (570), resistencias de Starling (571) y dispositivos servo-controladores (572).

En cuanto a la presión espiratoria seleccionada, según muchos autores, no afecta la determinación del NO en estado estable (455, 456, 506), sin embargo algunos artículos sugieren lo contrario (528).

Hasta que este asunto no este perfectamente aclarado, los investigadores pueden seleccionar individualmente presiones entre 5 y 20 cm. de  $H_2O$ , generando la resistencia espiratoria que permita alcanzar el flujo deseado.

Con el método de retroalimentación de presión o tasa de flujo, la mayoría de los sujetos son capaces de mantener tasas de flujo constante, que se alejan poco del objetivo deseado.

En resumen, una espiración se considera adecuada cuando la tasa de flujo media, durante el tiempo de la generación del estado estable, es de 0,05 L/segundo ( $\pm 10\%$ ), y siempre que la tasa de flujo instantánea, durante cualquier momento de la espiración, no sea inferior a 0,045 L/segundo ni superior a 0,055 L/segundo.

Cuando tras varios intentos de medición, no sea posible mantener el flujo dentro de estos límites, los resultados deben recogerse y registrar el fallo en los criterios de flujo.

#### Perfiles NO espirado/tiempo:

Una vez conseguida la tasa de flujo constante, se obtiene un perfil de NO relacionado con el tiempo.

Este perfil posee una primera fase de lavado, en la cual la concentración de NO va modificándose, y una segunda fase de estado estable, en la que el NO carece de modificaciones.

La fase de lavado puede mostrar, en ocasiones, un pico final de NO, que antecede a la fase de aplanamiento estable.

Este pico suele representar contaminación proveniente de la cavidad nasal, si el sujeto inhala a través de la nariz o si el velo de la nasofaringe está abierto en el comienzo de la espiración.

El pico puede ocasionarse, también, cuando el sujeto tras la fase inspiratoria, se detiene en TLC. El pico de NO proviene, en este caso, del aire inspirado, cuando este está contaminado con altas concentraciones de NO, o de la cavidad bucal o vías respiratorias bajas, cuando presentan valores elevados de NO.

Los picos iniciales son, habitualmente, desestimados, y tan solo se acepta la concentración del NO correspondiente a la fase estable.

La fase de estado estable suele ser reproducible y plana, pero podría mostrar una tendencia ascendente o descendente. Por ello adquiere una gran importancia la definición del estado estable.

### Definición del estado estable:

La duración de la espiración debe ser suficientemente prolongada. Se considera necesario un tiempo superior a 4 segundos en niños menores de 12 años, y superior a 6 segundos para niños mayores de 12 años y adultos.

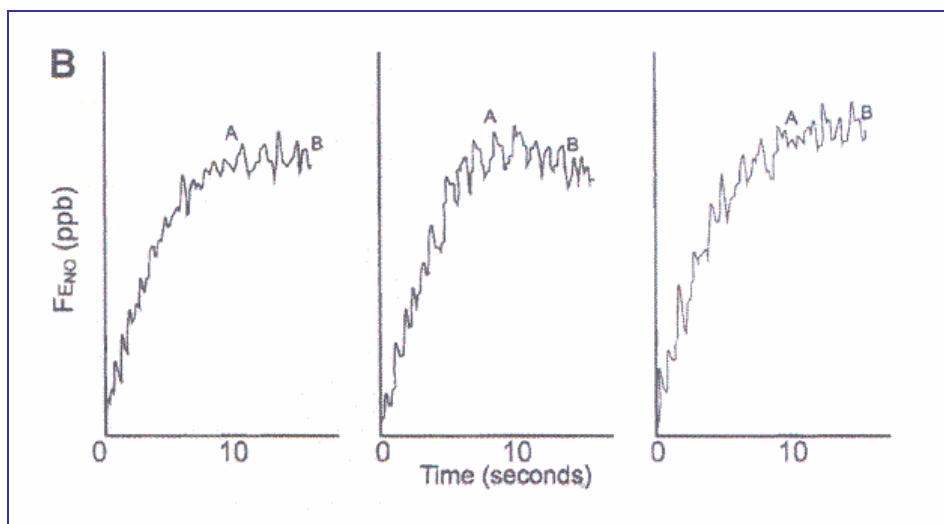
En general, la mayoría de los pacientes pueden espirar confortablemente durante 10 segundos, tiempo más que suficiente y a la vez necesario para alcanzar la estabilidad del NO.

En adultos medios, esta duración, con la tasa de flujo espirado estándar de 0,05 L/segundo, suele corresponderse con volúmenes espirados de al menos 0,3 L. Todo ello garantiza el lavado del compartimiento aéreo y permite alcanzar un estado estable razonable.

La valoración de la concentración del NO que obtenemos en la fase de estado estable, suele hacerse durante un período de tiempo o “ventana mínima” de 3 segundos, en los cuales suele movilizarse un volumen espirado de 0,15 L.

Para esta valoración definiremos el punto inicial (A) y el punto final (B), que establece el marco de la ventana de 3 segundos.

El estado estable suele ser plano, pero en ocasiones puede mostrar tendencia positiva o negativa. Entre los puntos A y B, solamente se permiten diferencias inferiores al 10%, y ninguno de los valores obtenidos en este período puede desviarse más allá del 10%.



La concentración del estado estable,  $F_{E\text{NO}}$ , se define como la concentración media dentro de la ventana de 3 segundos, no existiendo ninguna razón, tras obtener el estado estable, para continuar la fase espiratoria.

Cuando los valores de  $F_{E\text{NO}}$  son BAJOS, inferiores a 10 ppb, el criterio de estabilidad del 10% puede ser difícil de aplicar y alcanzar. En esos casos el criterio de estabilidad varía, considerando que la diferencia máxima entre los puntos A y B, no debe superar 1 ppb.

En las determinaciones “on line”, estos criterios están integrados y automatizados en los dispositivos electrónicos, que aplicando los criterios descritos, detectan los estados estables de NO “no válidos”.

Con las tasas de flujo recomendadas de 0,05 L/segundo, los estados estables son generalmente planos y fácilmente reconocibles.

El número de pruebas espiratorias necesarias para validar los resultados en la clínica, son tantas como se necesiten para obtener al menos dos estados estables válidos, y que la diferencia entre los valores obtenidos no supere el 10%.

Cuando esto se consigue, podemos calcular el valor de NO espirado por la media de los 2 valores. Para ciertos objetivos de investigación la mayoría de los autores



aceptan la conveniencia de obtener tres valores en estado estable que permitan calcular la  $F_{E}NO$  media.

#### Intervalo entre maniobras:

Entre las diferentes maniobras espiratorias, deben permitirse al menos 30 segundos de respiración relajada en volumen corriente fuera del circuito de NO, que permitan descansar al sujeto.

Debe prestarse atención para no fatigar al paciente cuando las espiraciones repetidas no son satisfactorias.

#### Resumen:

En resumen podemos afirmar que existe un amplio consenso en la mayoría de los documentos o recomendaciones publicadas, en cuanto a la mejor forma de determinar la  $F_{E}NO$  (383, 436-438).

En este acuerdo se aconseja que la determinación de la  $F_{E}NO$  debe realizarse, antes de cualquier otra maniobra espirométrica, a una tasa de flujo espiratorio de 0,05 L/segundo, manteniendo una variación inferior al 10%, durante al menos 3 de los 6 segundos de espiración, con una presión oral de 5-20 cm de  $H_2O$  que asegure el cierre del velo faríngeo.

Los resultados serán expresados como concentración de NO en ppb (equivalente a nanolitros/litro), basándose en la media de dos o tres determinaciones que no difieran más de un 10% entre sí (476).

El gasto de NO puede ser calculado como el producto de la concentración de NO espirado en nL/L y el flujo espiratorio en L/min.

La concentración alveolar puede ser estimada a partir de la medida del gasto de NO en diferentes tasas de flujo espiratorio (557).

La NO alveolar puede reflejar inflamación de las vías respiratorias distales, incrementándose en pacientes con asma refractaria y reduciéndose tras la administración de corticoides orales, pero no con los inhalados (573).

## C. VALORES DE NORMALIDAD DE LA F<sub>E</sub>NO:

### C.1. REPRODUCIBILIDAD:

Un requisito previo para que podamos utilizar los valores de F<sub>E</sub>NO en el manejo de los pacientes asmáticos es que el método muestre una buena reproducibilidad.

En el año **2003**, *Kharitonov y col* (476), utilizando un sistema de monitorización de NO, demostraron una desviación estándar de 2,1 ppb en los valores medios de F<sub>E</sub>NO.

En el mismo estudio sugirieron que un cambio en los valores de F<sub>E</sub>NO de 4 ppb, corresponde al valor que representa o refleja un cambio en el estado inflamatorio de un paciente.

En otro estudio publicado en **2006**, *Alving y col* (574), encontraron desviación estándar > 2,0 ppb, en los valores medios de la fracción espirada de NO.

En el mismo año **2006**, *Gill y col* (575), encontraron desviaciones estándar < 3,0 ppb para medidas de NO espirado inferiores a 30 ppb.

En cuanto a la variabilidad, inter e intra paciente, ya hemos comentado algunos factores modificadores, pero salvando estos elementos perturbadores, en el año **2007**, *Stark y col* (512), demostraron una buena reproducibilidad, día a día y semana a semana, incluso estación a estación.

## **C.2. VALORES DE REFERENCIA EN NIÑOS SANOS:**

En 1999, *Franklin y col* (463), estudiaron los valores de NO espirado, en 157 niños sanos de 7 a 13 años, utilizando analizadores electroquímicos, aplicando la normativa de la ATS/ERS, para la determinación de la F<sub>E</sub>NO.

El valor medio obtenido, en 116 niños no atópicos, fue de 7,2 ppb.

El valor medio en el grupo de niños atópicos fue significativamente superior, elevándose a 10,9 ppb, en un grupo de 24 niños con un test cutáneo positivo, y alcanzando 20,1 ppb, en un grupo de 17 atópicos con 2 ó más test cutáneos positivos.

En el año 2000, *Kisson y col* (562), estudiaron la NO espirada por metodología “on line”, a diferentes tasas de flujo, en un grupo de 32 adolescentes sanos de 15-18 años.

Cuando utilizaron la tasa más cercana a los 50 ml/seg, encontraron valores medios de la F<sub>E</sub>NO de  $36,9 \pm 25,4$  ppb,

En el año 2000, *Scollo y col* (538), estudiaron el efecto del ejercicio en la F<sub>E</sub>NO de un grupo de pacientes asmáticos, para lo cual contaron también con un grupo de 9 niños sanos, sin antecedentes de asma, alergia, ni atopia, con edades medias de  $10.8 \pm 0.6$  años (rango: 7-15 años).

El valor medio de la F<sub>E</sub>NO pre-ejercicio en este grupo de niños-adolescentes sanos fue de  $6,9 \pm 0,3$  ppb.

En el mismo año 2000, el mismo *Scollo y col* (576), estudian la tasa de F<sub>E</sub>CO y F<sub>E</sub>NO en un grupo de 23 niños con asma aguda.

En este estudio establecen como valores de referencia para la población general infantil una tasa de  $10,1 \pm 4,1$  ppb.

En el año **2000**, Pedroletti y col (577), estudiaron los valores de referencia de la F<sub>E</sub>NO en 15 niños, y establecieron como valores de referencia un nivel medio de  $12,5 \pm 3,2$  ppb.

En el año **2001**, Jobsis y col (563), intentaron validar el método de determinación de la F<sub>E</sub>NO “on line”, propuesto por la ERS/ATS, comparándolo con otros métodos tradicionales.

Con una muestra inicial de 127 niños blancos no fumadores, evaluaron a 73 de ellos, niños sanos, con procedimiento “on line” a tasas de 50 ml/seg.

El valor medio de F<sub>E</sub>NO obteniendo en el grupo de niños sanos fue de  $15,1 \pm 1,1$  ppb.

En el año **2003**, Kharitonov y col (476), estudiaron la reproducibilidad de las determinaciones de F<sub>E</sub>NO on line, en un grupo de sujetos, entre los que se encontraban 30 niños, 20 de ellos sanos, con edades comprendidas entre 7 y 13 años.

Los valores medios de la F<sub>E</sub>NO, en este grupo de niños sanos, fue de  $15,6 \pm 9,2$  ppb, siendo el dato reproducible, día a día, semana a semana e incluso estacionalmente.

En el mismo año **2003**, Malmberg y col (424), estudiaron los valores de NO espirado, como predictor de asma en un grupo de niños pre-escolares con un rango de edad de 3,8-7,5 años.

Utilizaron un grupo control de 62 sujetos sanos, no asmáticos, ni alérgicos/atópicos, que mostraron valores medios de F<sub>E</sub>NO  $5,3 \pm 0,4$  ppb.

En el año **2005**, Daniel y col (578), estudiaron la F<sub>E</sub>NO en un grupo de 23 niños de 2 a 7 años, con cuatro métodos de determinación.

En este estudio, los valores obtenidos con válvula unidireccional, tanto con el método “on line” como con el “off line”, fueron inferiores ( $4,6$  ppb y  $3,9$  ppb), que cuando estos métodos prescindieron de la válvula unidireccional ( $6,5$  y  $6,9$  ppb).

El método on line con válvula unidireccional, mostró el coeficiente de variabilidad más bajo, con altas tasas de reproducibilidad.

En el año **2005**, Santamaría y col (487), estudiaron la correlación de la  $F_{E}NO$  con el IMC en un grupo de 24 sujetos sanos no fumadores, con una edad media de 27,9  $\pm$  5,4 años.

Los resultados mostraron unos valores medios de NO espirado de  $18,1 \pm 7,4$  ppb, valor que se asoció con el IMC en una relación de 1,8 ppb/kg/m<sup>2</sup>.

En el mismo año **2005**, se publicó un estudio multicéntrico de Buchvald y col (467), quienes midieron la  $F_{E}NO$  en un grupo de 522 niños de 4-17 años, mediante el procedimiento recomendado por las guías de la ATS (espiración simple, on line, flujo de 50 ml/seg).

La media geométrica de la  $F_{E}NO$ , de los 405 niños que completaron el estudio, fue de 9,7 ppb, con un límite superior al 95% de 25,2 ppb.

Cuando se retiraron los pacientes con valores extremos y posteriormente los que mostraban atopia, el grupo quedó reducido a 332 niños. En este caso la media geométrica fue ligeramente inferior, con valores de 9,0 y 8,8 ppb respectivamente.

Estos valores no se diferenciaron por sexo, pero se incrementaron con la edad y con la presencia de alergia.

Los autores consideran que la  $F_{E}NO$  en este grupo de niños debe estar por debajo de 15 ppb, considerandose elevado cuando supera las 25 ppb.

En el mismo año **2005**, Wong y col (480), teniendo en cuenta la ausencia de datos de referencia en población asiática, estudiaron la  $F_{E}NO$  de 522 niños escolarizados con edades entre los 11-17 años.

Cuando evaluaron al grupo de niños sanos (sin síntomas ni antecedentes de asma, alergia/atopia), encontraron que los de origen chino mostraron valores medios de  $F_{E}NO$  más elevados ( $\text{♂} = 17,0$  ppb;  $\text{♀} = 10,8$  ppb) que los de origen caucasiano ( $\text{♂} = 11,6$  ppb;  $\text{♀} = 9,1$  ppb), con significación estadística ( $\text{♂} p = 0,011$ ;  $\text{♀} p = 0,037$  ppb).

En el año **2006**, Malmberg y col (469), estudiaron los valores de  $F_{E}NO$  en un grupo de niños, de los cuales 114 fueron considerados sanos, sin datos de asma, alergia/atopia.

Los valores de  $F_{E}NO$ , en este grupo de niños sanos, se correlacionó con la altura, mostrando valores con un rango entre 7-14 ppb.

En el grupo de niños con alergia y asma los valores se incrementaron significativamente.

En el año **2007**, Sardón y col (579), estudiaron la concordancia entre dos dispositivos de medida de la  $F_{E}NO$ , un analizador de quimioluminiscencia estacionario (NIOX®, Aerocrine, Suecia) y un analizador electroquímico portátil (NIOX-MINO®, Aerocrine, Suecia).

Para ello utilizaron una muestra de 30 niños con una edad media de  $11,3 \pm 3,09$  años, que acudían normalmente a una consulta de neumología, de los cuales un 85,67 % tenían diagnóstico conocido de asma.

Los valores medios de  $F_{E}NO$  obtenidos fueron ligeramente superiores con el analizador portátil que con el estacionario.

En el año **2007**, Daniel y col (580), publicaron los valores de referencia de la  $F_{E}NO$  en un grupo de niños de 2 a 7 años de edad.

Contaron con una población inicial de 133 niños sanos, consiguiendo determinar la  $F_{E}NO$  on y off line a 121 de ellos.

Los valores medios fueron de 3,9 (3,5-4,2) ppb para la determinación on line y de 3,0 (2,7-3,3) ppb para la off line.

Para estos autores, los valores de  $F_{E}NO$ , fueron independientes de la edad, sexo, altura, peso.

En el año **2008**, Kovesi y col (581), estudiaron los valores de  $F_{E}NO$  basal en un grupo de 657 niños sanos, con una edad media de 10,83 (9,14-12,88) años.

El conjunto de los niños mostraron unos valores medios de 14,1 ppb, no mostrando diferencias significativas por sexo, peso e IMC, pero si un ligero incremento con la edad (1,45 ppb/año) y con la altura (0,135 ppb/cm).

En el mismo año **2008**, Cobos y col (582), realizan una amplia revisión sobre la aplicación de las determinaciones de NO en aire espirado en niños, y dentro de ella revisan los valores de normalidad en la población infantil, obtenidos con analizadores de la F<sub>E</sub>NO por quimioluminiscencia, mediante registro *on-line* de una única respiración.

Los autores establecen una media geométrica de 9,7 ppb, con un límite superior del intervalo de confianza del 95% de 25,2 ppb.

Los valores de la F<sub>E</sub>NO superiores a 17 ppb aportan un 81% de sensibilidad y un 80% de especificidad para predecir asma de fenotipo eosinofílico.

### **C.3. VALORES DE REFERENCIA EN ADULTOS SANOS:**

En el año **1999**, Chatkin y col (422), intentaron evaluar el papel de la F<sub>E</sub>NO en la investigación de la tos persistente.

Para ello midieron la F<sub>E</sub>NO, mediante quimioluminiscencia, en 38 adultos con tos crónica, 44 sujetos asmáticos y 23 sujetos sanos.

Los resultados mostraron valores de NO exhalado de 28,3 ppb, en el grupo de adultos sanos, claramente inferiores a los obtenidos en el grupo de adultos con tos y asma (75,0 ppb), y superiores a los presentados por los sujetos con tos no asmática (16,7 ppb).

Los autores concluyen diciendo que los sujetos con bajas tasas de F<sub>E</sub>NO, tienen muy poca probabilidad de padecer tos crónica relacionada con asma.

En el año **2003**, El Halawani y col (429), estudiaron los cambios que presenta el NO exhalado con el ejercicio.

Para ello tuvieron que valorar la F<sub>E</sub>NO de un grupo de 50 sujetos adultos sanos sin asma, antes y después de un protocolo de ejercicio.

Los valores medios de F<sub>E</sub>NO basal, fueron de 25,6 ppb, con una mediana de  $19,95 \pm 18,47$  ppb, en los sujetos realmente sanos que no mostraron BIE.

El grupo de sujetos que mostró BIE, presentó valores medios de 41 ppb, con una mediana de  $23 \pm 42,2$  ppb.

En el año **2004**, en el XXXVII Congreso de la SEPAR, Marcos Rodríguez y col (583), estudiaron el óxido nítrico espirado, mediante un equipo NIOX, Aerocrine, en un grupo de 83 sujetos sanos, con edad media de  $32 \pm 8$  años (19-56).

Los valores medios de F<sub>E</sub>NO fueron de  $18 \pm 11$  ppb (2-54), con valores significativamente ( $p = 0,003$ ) superiores en la mujeres (22 ppb) que en los hombres (15 ppb). No encontrándose diferencias con la edad.



En **2005**, Muller y col (584), estudiaron el comportamiento de diferentes analizadores a la hora de valorar la F<sub>E</sub>NO en un pequeño grupo de sujetos.

Entre los analizadores utilizados, se encontraba el ECOM, de características similares al utilizado en esta tesis.

Los resultados del estudio se categorizaron en tres grupos: valores de F<sub>E</sub>NO bajos, medios y altos.

El analizador ECOM, mostró valores bajos de 5,4; 6,5 y 5,1 ppb. Los valores medios fueron de 23,6; 22,3 y 20,4 ppb. Los valores altos fueron de 37,6; 44,5 y 37,4 ppb. Todos ellos, valores respectivos, para los tres procedimientos de calibración utilizados.

Los autores destacaron la importancia de los sistemas de calibración, por encima de los distintos modelos utilizados.

En el año **2006**, Haight y col (470), intentaron evaluar la influencia de la edad en los valores de F<sub>E</sub>NO, en un grupo de 48 adultos distribuidos en dos grupos: uno de 25 jóvenes con edades medias de 25 años, y otro grupo de mayores con una edad media de 72 años.

Los valores de F<sub>E</sub>NO, fueron significativamente ( $p < 0,001$ ) más elevados en el grupo de mayores (36,8 ppb) que en el de jóvenes (18,7 ppb), reflejando, según los autores, el historial de exposición a oxidantes durante la vida.

En **2006**, Olivieri y col (477), publican el estudio REVENO (reference values for exhaled nitric oxide study), cuyo objetivo principal fue el establecimiento de valores de referencia para la F<sub>E</sub>NO de adultos sanos, utilizando los procedimientos de las guías internacionales.

Con esta idea, determinaron los valores de F<sub>E</sub>NO en un grupo de 204 sujetos sanos no fumadores, con edades medias de  $36,1 \pm 9,9$  (19-65) años.

De acuerdo a los procedimientos recomendados por las guías internacionales, realizaron la determinación de la F<sub>E</sub>NO con una técnica simple “on line”, a una tasa de

flujo de 50 mL/seg, aunque algún subgrupo la repitió a otras tasas de flujo de 100 y 200 mL/s.

El conjunto de la población estudiada mostró unos valores medios de  $F_{E}NO$  basal de  $10,8 \pm 4,7$  ppb.

Analizados por género, se apreció que estos valores medios, fueron más elevados en el grupo de varones,  $11,7 \pm 5,0$  ppb, que en el de mujeres,  $9,9 \pm 4,3$  ppb. El rango de resultados correspondiente a estos grupos fue entre: 2,6 y 28,8 ppb, para el grupo masculino, y entre 1,6 a 21,5 ppb, en el conjunto de las mujeres.

Con estos datos, parece prudente, definir los valores normales de  $F_{E}NO$  en términos de percentiles, sugiriendo como valores de referencia para sujetos adultos sanos, los correspondientes a los percentiles 5 y 95, es decir: ♂ (4,5-20,6 ppb) y ♀ (3,6-18,2 ppb).

Los sujetos cuyos valores están fuera de estos rangos deben ser valorados y establecer zonas de diagnóstico y clínica.

Otro hallazgo importante de este estudio fue que, incluso tras los ajustes de edad, altura, peso, IMC y superficie corporal, los valores de  $F_{E}NO$  fueron significativamente más bajos en mujeres, a cualquier flujo, lo que indica la necesidad de considerar las diferencias relacionadas con el sexo, en los valores de referencia.

En el año **2006**, *Olin y col* (468), estudiaron la  $F_{E}NO$  de 2295 adultos suecos con edades entre 18 y 75 años. Tras excluir a 95 individuos por diferentes razones, la muestra final fue de 2200 sujetos.

Utilizaron un analizador NIOX Aerocrine AB, de quimioluminiscencia, con espiraciones de 10 segundos, a una tasa de flujo de 50 ml/seg entre los segundos 6 y 10.

Los valores medios de  $F_{E}NO$ , fueron de 16,0 (2,4-199) ppb, con valores para los percentiles 25 y 75 de 11,0 y 22,3 ppb, respectivamente.

Con carácter general se obtuvieron valores de  $F_{E}NO$  más elevados en el grupo de sujetos no fumadores, varones, atópicos, y en los asmáticos no fumadores.

En la tabla siguiente mostramos las medianas de NO espirado obtenidas en los 2200 sujetos estudiados, randomizados por hábitos de fumar, género, atopia y asma:

VARIABLES	No Fumadores (n = 1.090)	Ex-Fumadores (n = 697)	“p”	Fumadores (n = 413)	“p”
TODOS	17,1	16,9	0,63	10,6	<0,001
Masculino	15,8	15,8	1,0	10,1	<0,001
Femenino	18,8	17,5	0,32	11,6	<0,001
Atópicos	19,36	18,1	0,22	13,2	<0,001
No atópicos	16,6	16,5	0,56	10,4	<0,001
Asma	19,9	14,8	0,047	10,5	0,001
No Asma	17,0	17,0	1,0	10,6	<0,001

En el año **2007**, *Fortuna y col* (585), estudiaron los valores de F<sub>E</sub>NO basal, en una población sana de 28 sujetos con edad media de 35,29 años, mediante analizadores convencionales “on line” de laboratorio (N-6008® SIR) y portátiles (NIOX-MINO®).

Los valores medios obtenidos fueron significativamente más elevados en el equipo portátil, F<sub>E</sub>NO media = 20,0 ± 7,0 (8,0-41,0) ppb, que en el equipo convencional “on line”, 7,0 ± 5,0 (1,0-19,0) ppb.

En el año **2007**, *Olin y col* (586), desarrollaron un estudio con el objetivo de establecer los valores de referencia de la F<sub>E</sub>NO en adultos.

Para ello evaluaron a una población de 3.376 sujetos adultos con una edad media de 50,3 ± 13,81 (rango 25-75 años).

De todos ellos, tras una primera selección, mediante historia clínica/cuestionario y exploración física, resultó un grupo de 1131 sujetos sanos no fumadores.

En una segunda valoración, complementada con la determinación de la IgE específica, resultaron 286 sujetos atópicos y 845 no atópicos.

A todos ellos, se les determinó la F<sub>E</sub>NO basal, mediante un analizador de quimioluminiscencia, utilizando los procedimientos de la ERS/ATS, que contemplan una tasa de flujo de 50 mL/seg.

La media geométrica de la F<sub>E</sub>NO en el conjunto de la población sana, fue de 16,6 ppb (IC 95% = 5,87-47,14), resultando más elevada entre el grupo de sujetos con atopia, 18,8 ppb (IC 95% = 6,03-58,74), y más baja entre los sujetos no atópicos, 16,0 (IC 95% = 5,91-58,76).

Los valores fueron más elevados en hombres, 18,5 ppb, que en mujeres, 14,9 ppb, pero cuando aplicamos la corrección por altura y edad, los valores fueron similares en ambos sexos.

Los autores propusieron unos modelos de regresión, que mediante el uso de fórmulas, permita obtener la F<sub>E</sub>NO de un sujeto.

El modelo final que propusieron, fue simplificado e incluye como variables la presencia de atopia, la altura y la edad.

Así un sujeto de 50 años, hombre o mujer, que mida 170 cms de altura, con o sin atopia, presentaría una F<sub>E</sub>NO de 15 ppb, de acuerdo a la fórmula siguiente:

$$FENO = Edad^{(0,057+50*0,0088+170*0,013)} = Edad^{2,71} = 15.0 \text{ ppb}$$

En el año **2007**, *Travers y col* (587), para contribuir a la clarificación de los valores de referencia, estudiaron la F<sub>E</sub>NO en una población randomizada de adultos entre 18 y 75 años, residentes en Nueva Zelanda.

Los autores obtuvieron una media geométrica de 17,9 ppb con un rango de 7,8-41,1 ppb, estando afectados por la presencia de atopia, tabaquismo y sexo.

En el estudio, los autores confirmaron cifras mayores en los sujetos con rinitis y asma, que en la población general. Sin embargo la F<sub>E</sub>NO no mostró gran capacidad para diferenciar los sujetos asmáticos en tratamiento con corticoides inhalados.

#### **C.4. VALORES DE REFERENCIA EN ASMÁTICOS:**

Entre las primeras publicaciones que propusieron un aumento de la  $F_{E}NO$  en pacientes con asma, fue la publicada en **1993**, por Alving y col (376), que compararon a un grupo de 8 pacientes con antecedentes de asma atópica ligera-moderada y rinitis, con un grupo de 12 sujetos control.

Los autores encontraron que, en los sujetos control, las tasas elevadas de  $F_{E}NO$  basal,  $> 30$  ppb, se originaban principalmente en la mucosa nasal, con escasa contribución del aire de la cavidad oral y de las vías respiratorias inferiores.

Por el contrario, en los pacientes asmáticos, con cifras elevadas de NO espirado, la mayor contribución provenía de la mucosa de las vías respiratorias más bajas.

En el año **1994**, Kharitonov y col (541), estudiaron las concentraciones de NO espirado en 113 pacientes asmáticos, 61 de ellos sin tratamiento corticoides, 52 que recibía corticoides inhalados en ese momento. Los resultados fueron comparados con los de un grupo control de 67 sujetos no asmáticos.

Los valores de  $F_{E}NO$  fueron significativamente más elevados en el grupo de *asmáticos sin tratamiento corticoide*,  $283 \pm 16,0$  ppb, que en el grupo control,  $80,2 \pm 4,1$  ppb.

Los valores de NO espirado en el grupo de pacientes *asmáticos bajo tratamiento* con antiinflamatorios esteroideos inhalados,  $101 \pm 7,0$  ppb, no mostraron diferencias significativas con el grupo control.

Los autores pensaron que las altas cifras de NO espirado en los pacientes asmáticos podrían estar ocasionadas por la inducción de la NO sintetasa, que sabemos es inhibida por el tratamiento con esteroides.

En el año **1995**, los mismos Kharitonov y col (415), investigaron si la inflamación inducida por alérgenos, puede ocasionar una elevación en los niveles de NO espirado.

Para ello sometieron a 25 pacientes a un test de provocación alergológica, obteniendo una respuesta dual (inmediata y tardía) en 16 casos, mientras 8 de los restantes sujetos mostraron, tan sólo, una respuesta simple (inmediata).

En los pacientes con *respuesta dual*, se apreció una caída máxima del FEV<sub>1.0</sub> de un  $26,8 \pm 4,2\%$ , en las primeras 9 horas, hecho que fue acompañado de un incremento en los niveles de NO espirado que alcanzó el  $59,4 \pm 9,8\%$ . Este aumento de la F<sub>E</sub>NO se correlacionó significativamente ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ) con la intensidad de la respuesta tardía.

Los pacientes que tan solo mostraron *respuesta simple/inmediata*, no presentaron aumentos significativos del NO espirado, salvo en un momento puntual, a las 21 horas.

Los autores concluyeron que en los pacientes asmáticos puede ocurrir una elevación de NO como consecuencia de un proceso alérgico inflamatorio, la cual podría ser de utilidad en la monitorización de la enfermedad y de su tratamiento.

En 1996, Lundberg y col (588), estudiaron las cantidades de NO exhalado en 38 niños asmáticos y los compararon, entre otros, con un grupo control de 19 niños sanos.

Los valores de la F<sub>E</sub>NO fueron superiores en los *niños asmáticos* tanto en los tratados que recibían bajas dosis de corticoides inhalados, como en los no tratados ( $13,8 \pm 2,5$  ppb), que el en los niños sanos ( $4,8 \pm 1,2$  ppb).

Los valores de NO espirado en los pacientes asmáticos adultos oscilan entre 25 y 80 ppb, concentraciones unas 2-4 veces superiores a la de los sujetos control (407, 416, 424, 426, 476, 538, 553, 564, 589-591). En cualquier caso, los valores más altos corresponden a pacientes asmáticos que sufren mayor número de exacerbaciones.

En el mismo año 1996, Kharitonov y col (441), midieron las concentraciones de NO espirado mediante un analizador por quimioluminiscencia en un grupo de sujetos, de los cuales 46 eran sanos y 30 tenían asma diagnosticada.

Encontraron valores de la  $F_{E}NO$  significativamente superiores en el grupo de asmáticos con respecto al grupo de sanos no asmáticos, tanto a flujos bajos como altos.

Los valores de NO espirado en asmáticos a flujos altos, se situaron en  $46 \pm 6$  ppb, muy superiores a las  $7 \pm 1$  ppb encontradas en los sujetos no asmáticos.

Por otro lado, los autores midieron la concentración de NO mediante broncoscopia en un subgrupo de pacientes asmáticos y no asmáticos.

Los valores encontrados fueron similares en los dos grupos para las muestras tomadas de vías altas, pero claramente diferentes para los obtenidos de las vías más bajas.

Los autores concluyeron diciendo que los pacientes asmáticos muestran valores claramente superiores en le  $F_{E}NO$ , incremento que proviene principalmente le NO de las vías más bajas.

En 1998, *Baraldi y col* (553), estudiaron los niveles de NO espirado en una población de 47 niños asmáticos estables, con edades entre 5 y 17 años, y los compararon con los obtenidos en un grupo de 47 niños control, no asmáticos, de características antropométricas similares.

Los valores medios de la  $F_{E}NO$  obtenidos en el grupo de asmáticos fue de  $23,7 \pm 1,4$  ppb, significativamente ( $p < 0,001$ ) más alto que el obtenido en el grupo de niños control,  $8,7 \pm 0,4$  ppb.

En el mismo año 1998, *Frank y col* (399), estudiaron a un grupo de 93 niños, con el objetivo de determinar si los niveles de NO espirado son más elevados en los asmáticos y atópicos que en el resto de la población infantil.

Para ello evaluaron mediante historia clínica/cuestionarios y pruebas complementarias respiratorias y alérgicas, a el conjunto de la muestra reclutada. Definieron como asmático, por consenso de tres pediatras, a los niños que presentaban datos clínicos y test de provocación positivo.

Los niños asmáticos atópicos, mostraron medias geométricas de  $F_{E}NO$  de 12,5 ppb, Cuando el asma atópica fue diagnosticada por consenso clínico la media fue de 12,5 ppb, y cuando mostraron un test de provocación positivo fue de 12,2 ppb.

En cualquier caso significativamente más altas que el resto de los grupos establecidos. En esta línea los valores medios del grupo de asmáticos no atópicos fue de 3,2 ppb, el grupo de atópicos no asmáticos exhaló 3,8 ppb y los niños sanos, no asmáticos ni atópicos, mostraron cifras de 3,4 ppb.

Los autores concluyeron diciendo que los asmáticos atópicos muestran valores más altos, pero los asmáticos no atópicos y los atópicos no asmáticos, tienen valores similares a la población general.

De nuevo en el año **2000**, Baraldi y col (564), estudiaron la  $F_{E}NO$  en un grupo de 115 niños, 100 de ellos asmáticos, con edades entre 4 y 16 años, y 10 controles, con edades entre 4 y 13 años.

Aunque el objetivo del estudio era valorar la aplicabilidad de un sistema de determinación del NO espirado, que no precisa colaboración, los resultados son claramente aprovechables.

Así, los valores de  $F_{E}NO$  en el grupo de *asmáticos*, con uno y otro método, fueron de  $36,1 \pm 3,4$  y  $33,8 \pm 3,3$  ppb, respectivamente.

La media de todos los asmáticos se situó en  $31,4 \pm 2,5$  ppb, valor muy superiores al obtenido en el grupo control de sujetos *sanos*,  $9,6 \pm 0,7$  ppb.

En el año **2000**, Scollo y col (576), estudian la tasa de  $F_{E}CO$  y  $F_{E}NO$  en un grupo de 23 niños con asma aguda.

Los autores encontraron unos valores claramente superiores en los pacientes asmáticos,  $76,2 \pm 26,2$  ppb, que en la población general infantil,  $10,1 \pm 4,1$  ppb.

En el año **2003**, Kharitonov y col (476), estudiando la reproducibilidad de la determinación de la  $F_{E}NO$ , encontró que los valores de pacientes asmáticos, tanto en 40



niños, de 7-13 años, como en 19 adultos, de 18-60 años, son significativamente superiores que los encontrados en sujetos sanos.

Los valores medios en sujetos asmáticos, incluidos niños y adultos, fueron de 32,3 ppb, claramente superiores a los 16,3 ppb del grupo de sujetos sanos.

En los niños, el valor medio fue de  $24,9 \pm 22,3$  ppb, comparado con los  $15,6 \pm 9,2$  ppb del grupo control.

En los adultos, el valor medio fue de  $61,7 \pm 48,4$  ppb, comparado con los  $17,8 \pm 6,8$  ppb del grupo control.

En el mismo año **2003**, *Malmberg y col* (424), estudiaron la importancia del NO en la detección de pacientes con asma, en una muestra de 96 niños de 3,8 a 7,5 años.

Los autores encontraron que los 21 pacientes con sospecha de asma, mostraban valores de F<sub>E</sub>NO más elevados,  $22,1 \pm 3,4$  ppb, que los sujetos sanos del grupo control,  $5,3 \pm 0,4$  ppb.

Igualmente, los 46 niños con tos crónica, mostraron valores más elevados,  $9,2 \pm 1,5$  ppb que el grupo control.

El análisis final mostró que la determinación de la F<sub>E</sub>NO, es un buen detector de niños con probable asmático, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 92%.

En el mismo año **2003**, *Sacco y col* (407), estudiaron la F<sub>E</sub>NO en 83 niños asmáticos ligeros, sensibilizados a polvo doméstico, y que presentaban edades medias de  $10,98 \pm 2,95$  años.

Los resultados mostraron un valor medio de NO espirado de 15,8 ppb, claramente superior a los 9,8 ppb del grupo control de sujetos sanos.

En el mismo año **2003**, *Silvestre y col* (590), estudiaron diferentes marcadores de inflamación en un grupo de 92 niños asmáticos no tratados con esteroides, de los cuales 26 no eran atópicos (prick-test negativos) y 66 mostraron atopía (prick-test positivos).

Los valores de F<sub>E</sub>NO fueron significativamente ( $p = 0,0001$ ) más altos en los pacientes asmáticos atópicos, 16,0 ppb, que en los asmáticos no atópicos, 6,8 ppb.

En el año **2004**, Smith y col (426), estudiaron la utilidad de la F<sub>E</sub>NO en el diagnóstico de asma en un grupo de 47 pacientes de 8-75 años de edad.

Los resultados mostraron que la determinación de la F<sub>E</sub>NO, con una sensibilidad del 88%, fue superior a otros tests convencionales como la reversibilidad, que se quedó en el 0-47%.

En este estudio, los autores encontraron que los valores de F<sub>E</sub>NO en pacientes asmáticos niños y adultos, con cifras de  $52,0 \pm 34,0$  ppb, fueron claramente superiores a los mostrados por el grupo control de sujetos sanos, con valores de  $15,7 \pm 12,9$  ppb.

En el año **2004**, Olin y col (416), estudiaron el comportamiento de la F<sub>E</sub>NO en un grupo de 246 trabajadores, adultos, en función de los antecedentes y de las pruebas complementarias realizadas.

Encontraron que los sujetos con asma o rinitis, que hayan sido expuestos recientemente a alérgenos, muestran valores de F<sub>E</sub>NO significativamente superiores, 52,5 ppb, al resto de los grupos estudiados. Así los sujetos sin asma ni rinitis, sean atópicos o no, mostraron valores medios de 15,7 ppb.

En el año **2005**, Leung y col (592), estudiaron una muestra de niños con edad media de  $11,1 \pm 3,8$  (5-18) años, de los cuales un grupo estaba compuesto por 295 asmáticos y otro por 174 controles sanos no atópicos.

Entre otros resultados, los autores encontraron que el grupo de pacientes asmáticos presentaba valores de la F<sub>E</sub>NO de  $78,0 \pm 59,0$  ppb, significativamente más elevado que los mostrados,  $40,0 \pm 43,0$  ppb, por el grupo control de niños no atópicos.

En el año **2005**, Berkman y col (432), estudiaron la validez el análisis de NO espirado en el diagnóstico de asma, y para ello lo compararon los valores obtenidos en 90 sujetos, 45 asmáticos y 45 sanos, con los resultados de otros tests de provocación convencionales: provocación con ejercicio, metacolina y AMPc.

La determinación de la  $F_{E}NO$ , obtenida a 250 ml/seg, mostró con un corte de  $> 7$  ppb, una sensibilidad del 82.5%, con una especificidad del 88.9% en el diagnóstico de asma.

El test de provocación con ejercicio, considerandolo positivo con una caída del  $FEV_{1.0} \geq 10\%$ , mostró una sensibilidad del 57.9%, con una especificidad del 100%.

La  $PC_{20\text{-metacolina}} \leq 3$  mg/ml alcanzó una sensibilidad del 87.5%, con una especificidad del 86.7%.

La  $PC_{20\text{-AMP}} \leq 150$  mg/ml, mostró una sensibilidad del 89,5%, con una especificidad del 95,6%.

Los autores concluyeron que la  $F_{E}NO$  puede ser utilizada como un método seguro, simple y rápido para el diagnóstico de asma, siendo tan útil como los tests de provocación convencionales.

En los últimos años, las diferentes sociedades científicas han elaborado diferentes documentos, que basándose en las afirmaciones anteriores, establecen guías de práctica clínica, en las cuales la  $F_{E}NO$  se considera una herramienta actualizada en el diagnóstico y monitorización de ciertos pacientes asmáticos.

Así, en el año **2005**, las dos Sociedades de mayor peso en el ámbito internacional, *la ERS y la ATS*, (560), publican una guía sobre los procedimientos estandarizados para la determinación de  $F_{E}NO$  y  $NNO$ .

En esta Guía se apuntan datos de referencia para la  $NO$  espirada, considerándose que los individuos adultos sanos presentan valores entre 5-35 ppb, mientras que los niños muestran valores ligeramente inferiores entre 5-25 ppb. Dentro de este grupo de niños, los valores más bajos corresponden a los niños más jóvenes, incrementándose la  $F_{E}NO$  con la edad.

Tras analizar con detenimiento la distribución de los valores de  $NO$  espirado, los autores sugieren que el 97% de los sujetos sanos tiene valores inferiores a 35 ppb cuando hablamos de adultos, e inferiores a 25 ppb cuando se trata de niños.

En **2006** se publican las conclusiones del Grupo de trabajo de la ATS sobre determinación de NO y su aplicación clínica (593).

En **2006** se publica las Guía de la GINA sobre manejo y prevención del asma, en la que se reconoce que el NO espirado puede ser utilizado para monitorizar la efectividad del tratamiento del asma (60).

En el año **2006**, Zietowski y col (591), estudiaron el comportamiento de la F<sub>E</sub>NO en un grupo de 35 pacientes con asma moderada.

Los autores confirmaron la existencia de valores elevados de F<sub>E</sub>NO en el grupo de pacientes asmáticos, mostrando mayores tasas en el grupo de asmáticos alérgicos (84,0 ppb), que en de asmáticos no alérgicos (45,8 ppb). Todo ello con una diferencia significativa ( $p = 0,0001$ ).

Igualmente encontraron que los valores de F<sub>E</sub>NO basal, son más elevados cuanto mayor es la severidad del asma en pacientes alérgicos. Así los pacientes con asma moderada mostraron valores de 109,0 ppb, significativamente más altos ( $p = 0,03$ ) que los 75,6 ppb de los asmáticos ligeros.

En **2006**, Taylor y col (594) publican un artículo que utiliza los conocimientos y la experiencia clínica de sus autores, y sugiere una guía para interpretar los valores de NO espirado en el ámbito clínico.

Aunque los datos publicados por estos autores, son inicialmente erróneos, posteriormente se aclaran los valores de NO y su clasificación, estableciéndose tres categorías.

Se consideran *valores normales* y con poca probabilidad de inflamación eosinófila, en adultos 5-25 ppb, y en niños 5-20 ppb.

Se catalogan como *valores intermedios* y relacionados con inflamación eosinófila ligera de las vías respiratorias, en adultos 25-50 ppb, y en niños 20-35 ppb.

Finalmente se denominan *valores altos* y relacionados con inflamación eosinófila significativa, una F<sub>E</sub>NO en adultos  $> 50$  ppb, y  $> 35$  ppb en niños.

En el año **2007**, Shaw y col (595), publican un interesante artículo en el tratan de evaluar la importancia de la F<sub>E</sub>NO como herramienta de utilidad en la monitorización de los pacientes asmáticos.

Para ello establecieron dos grupos de sujetos asmáticos, el primero monitorizado con la F<sub>E</sub>NO y el segundo de acuerdo a los criterios de la Brithis Thoracic Society, evaluando principalmente, el número de exacerbaciones y la necesidad de corticoides.

Los autores no fueron capaces en el estudio, de demostrar la optimización de dosis de corticoides inhalados ni la reducción en el número de exacerbaciones.

En el año **2007**, la empresa Aerocrine, promueve y publica una importante revisión científica (596), que propine los valores de normalidad para la F<sub>E</sub>NO, estableciendo el corte para los adultos sanos en < 25 ppb, y para niños en < 20 ppb.

En este documento también se describen las diferentes situaciones clínicas en que este parámetro puede encontrarse alterado, destacando especialmente a los pacientes asmáticos, a los que atribuye una elevación de la F<sub>E</sub>NO, del orden de 3,4 veces los valores de normalidad.

En este documento se destaca que la F<sub>E</sub>NO, se ha mostrado igual o superior a la mayoría test convencionales en el cribado de la hiperreactividad bronquial, diagnosticando el 80% de los pacientes con asma, si aplicamos los valores de normalidad descritos, y excluyendo el 100% de los sujetos asmáticos que no superan las 12 ppb.

En el año **2007**, se publica la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del asma, guía que aparece tras una puesta al día realizada por el US Nacional Herat Lung and Blood Institute (NHLBI) (597).

En este documento se destaca la gran utilidad de la F<sub>E</sub>NO, para considerar el diagnóstico de asma, pero especialmente para valorar la necesidad y la respuesta a los tratamientos con corticoides en pacientes asmáticos.

Igualmente se destaca la importancia de este parámetro, que permite la optimización de las dosis de esteroides inhalados y contribuye al mejor control del asmático, reduciendo el número de exacerbaciones.

En el año **2008**, se publica, de nuevo y actualizada, la Guía de la GINA sobre manejo y prevención del asma, en la que se reconoce, de nuevo, que la  $F_{ENO}$  puede ser utilizada para monitorizar la efectividad del tratamiento del asma.(86).

En **2009**, se publica la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), avalada por diferentes sociedades científicas españolas (SEAIC, SEPAR, SEORL PCF, SEMFyC, SEMERGEN, GRAP, SEICAP, SENP), y desarrollada con el apoyo metodológico del Centro Cochrane Iberoamericano.

En ella se destaca la importancia de la determinación de la  $F_{ENO}$  en la detección/diagnóstico y manejo/seguimiento de la enfermedad asmática.

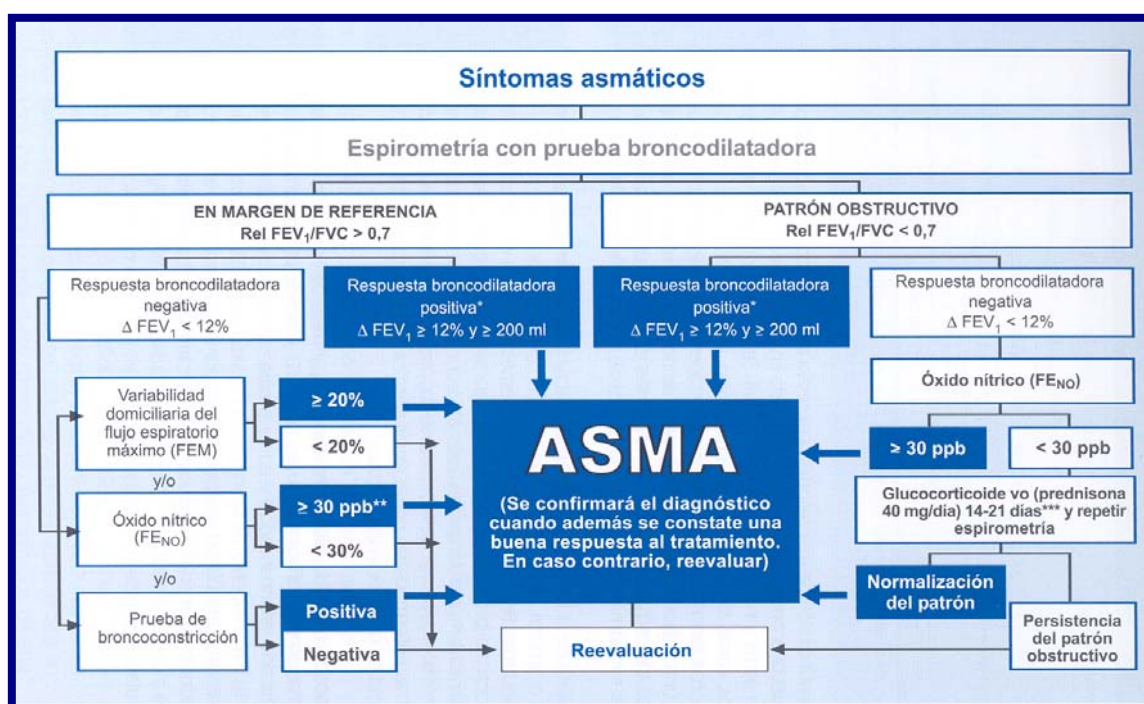
Así en su capítulo de diagnóstico, para **adultos**, establece que, “*la fracción espirada de óxido nítrico mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado y, aunque existe cierta discrepancia entre estudios, su límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb. Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un  $FEV_{1,0}$  reducido. Sin embargo un valor normal de la  $F_{ENO}$  no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas*”.

En este mismo apartado establece que, “*valores superiores a 30 ppb, nos deben hacer considerar el diagnóstico de asma en pacientes que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un  $FEV_{1,0}$  reducido*”.

En el mismo capítulo de diagnóstico, para **niños**, establece que, “*la medida de la  $F_{ENO}$  es útil para determinar el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño. Un valor de  $F_{ENO}$  superior a 17 ppb proporciona una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir asma de fenotipo eosinofílico. Si se mide el óxido nítrico mediante analizadores electroquímicos, los valores de  $F_{ENO}$  son discretamente superiores (rango 20-30 ppb)*”.

En este mismo apartado establece que, “*el tratamiento con glucocorticoides inhalados reduce la concentración de  $F_{ENO}$  y su medición tras el tratamiento ayuda a valorar el grado de cumplimiento. Una  $F_{ENO}$  menor de 49 ppb a las cuatro semanas de retirar los glucocorticoides inhalados, muestra una sensibilidad del 71% y una especificidad del 93% para estimar que el asma esta en remisión; un valor superior aumenta la probabilidad de recaídas*”.

A continuación mostramos el algoritmo que propone la GEMA para el diagnóstico de asma, partiendo de una sospecha clínica, utilizando escalonadamente las pruebas de función respiratoria, reversibilidad, provocación, y determinación de óxido nítrico.



En el año **2010**, *Scott y col* (598), evaluaron, en una población de 1456 sujetos de 18 años de edad, la relación entre asma, atopia y valores de  $F_{ENO}$ .

Con los datos obtenidos confirmaron que los mayores valores de NO espirado se encuentran en pacientes asmáticos-atópicos, no siendo el mismo caso para los pacientes asmáticos no atópicos.

Igualmente confirmaron que los valores de  $F_{E}NO$  aumentan todavía más en las fases de la agudización de su atopía y de su asma, pues estos valores se elevan en función del número y magnitud de test cutaneos positivos, y en relación directa del número de síntomas respiratorios.

En el año **2010**, de Diego Damia y col (366), recapacitan sobre la utilidad de la  $F_{E}NO$  en el diagnóstico y manejo de los pacientes asmáticos, destacando que la misma depende de la probabilidad de asma en la población estudiada.

Así, en poblaciones con elevada probabilidad, servicios de neumología, hospitalizados por asma, etc., es lógico que muchos autores encuentren rendimiento mayor con puntos de corte más bajos (13 ppb), en los cuales la sensibilidad (85-87%) y la especificidad (85-99%) eran muy altas.

Por el contrario, en poblaciones con probabilidad menor, población general, consultas de atención primaria, etc., se necesitan cortes superiores a 46 ppb para confirmar el diagnóstico de asma (VPP del 80%), mientras que el mayor rendimiento de exclusión se encuentra mediante cortes inferiores a 12 ppb (VPN del 80%).

En definitiva, si queremos confirmar asma utilizaremos cortes de  $F_{E}NO$  superiores a 45 ppb, mientras que si deseamos excluir asma, utilizaremos puntos de corte inferiores a 12-25 ppb.

En el mismo año **2010**, Majid y col (599), tras una extensa revisión bibliográfica sobre la utilidad de la  $F_{E}NO$  como marcador de inflamación y predictor de asma, concluyen diciendo que es una herramienta prometedora, sometida a múltiples variaciones derivadas de las circunstancias del sujeto asmático, por lo que se requieren todavía muchos estudios que permitan precisar todavía más su uso y aplicación.





#### D. F<sub>E</sub>NO y BIE:

En uno de los primeros estudios realizado en el año **1998**, *Deykin y col* (600), estudiaron las modificaciones que se producían en la F<sub>E</sub>NO y en la espirometría de 10 sujetos asmáticos atópicos, 6 varones y 4 mujeres, de 19 a 39 años, que fueron sometidos a HVE.

Los autores demostraron que los niveles de NO del aire ambiente y las espirometrías seriadas pueden afectar los resultados de la F<sub>E</sub>NO. Así encontraron caídas en la F<sub>E</sub>NO, que fue máxima,  $36,6 \pm 8,5\%$ , transcurridos 30 minutos tras varias espirometrías seriadas. Esto les hizo pensar que el estímulo mecánico, puede modificar los niveles del NO espirado.

Igualmente encontraron que los niveles de NO espirado pre-HVE se correlacionaron con la caída del FEV<sub>1,0</sub> post-HVE ( $r = 0,08$ ;  $p < 0,01$ ).

También demostraron que la HVE pone en marcha mecanismos biológicos que producen incremento en el NO espirado, significativamente distinto ( $p = 0,065$ ) del que aparece tras espirometrías repetidas.

En el año **2000**, *Scollo et col* (538) evaluaron el efecto de un test de ejercicio en tapiz rodante, sobre la F<sub>E</sub>NO de 24 niños asmáticos de  $11,2 \pm 0,4$  años de edad. Los autores contaron, también, con un grupo control de 18 niños sanos que siguieron el mismo protocolo.

LaF<sub>E</sub>NO se determinó, en reposo y en los minutos 1, 6, 12, and 18, tras la finalización del ejercicio.

Los niños fueron clasificados, según la respuesta a la provocación con ejercicio, en dos grupos 10 niños con BIE y 14 niños sin respuesta broncoespástica al ejercicio.

Los resultados mostraron que el descenso del FEV<sub>1,0</sub> fue de un 34% en el grupo de BIE, mientras que tan solo cayó un 5% en el que no desarrolló BIE.

Los datos obtenidos describieron valores de F<sub>E</sub>NO basal significativamente ( $p < 0,01$ ) superiores en el *grupo de asmáticos con BIE* ( $12,3 \pm 1,6$  ppb) que los mostrados por el grupo de niños sanos ( $6,1 \pm 0,2$  ppb).

En este grupo de BIE, la F<sub>E</sub>NO basal se correlació significativamente ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ) con la magnitud del descenso máximo del FEV<sub>1,0</sub> tras ejercicio.

Los *asmáticos sin BIE* mostraron valores de  $9,1 \pm 1,0$  ppb, sin establecerse diferencia significativa con el grupo control de niños sanos.

Sin embargo el comportamiento de la  $F_{E}NO$  post-ejercicio fue similar en los tres grupos creados: BIE, no BIE y grupo control de sanos.

Los autores concluyeron diciendo que la  $F_{E}NO$  basal puede ser un buen predictor de HRB al ejercicio. Igualmente reconocieron que su estudio no mostró cambio en los niveles de  $F_{E}NO$  durante la obstrucción respiratoria aguda inducida por ejercicio.

En otro estudio, realizado en el año **2000**, Kanazawa y col (427), estudiaron el comportamiento del NO en esputo, en un grupo de 18 pacientes asmáticos con una edad media de 26,3 años. Igualmente contaron con un grupo de 10 pacientes sanos que formaron el grupo control y que tenían una edad media de 28,5 años.

A todos los sujetos se le determinó la concentración de derivados de NO en esputo inducido.

Posteriormente, todos los sujetos ejecutaron un test de esfuerzo en tapiz rodante durante 6 minutos a una  $FC_{m\acute{a}xima}$  correspondiente al 90% de su máxima teórica. Finalizado el mismo se les determinaron espirometrías seriadas en los minutos 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 y 30 de la recuperación.

Los autores encontraron que la concentración de los derivados de NO en esputo inducido, fue más elevada en 9 *Asmáticos con BIE* ( $1580 \pm 280$  mol/L) que en 9 *Asmáticos sin BIE* ( $1130 \pm 210$  mol/L). Igualmente fueron más elevadas que las mostradas por los sujetos del grupo control ( $510 \pm 150$  mol/L).

En el estudio, también, se encontró una correlación entre la concentración de los derivados de NO y la caída del  $FEV_{1,0}$  post-ejercicio ( $p = 0,019$ ).

Cuando los sujetos del grupo “Asma con BIE” fueron tratados con dipropionato de beclometasona, se produjo un descenso en los niveles de derivados de NO en esputo.

Los autores concluyeron que la producción excesiva de NO se asocia con el BIE en pacientes con asma, y que esta mayor producción de NO contribuye a la prolongación del daño, más que a la intensidad del daño, que provoca el ejercicio en la vía aérea.

En otro estudio realizado en el **2001**, *Terada y col* (501), estudiaron el comportamiento de la  $F_{E}NO$  en 39 niños asmáticos, de  $11,3 \pm 0,3$  años de media, y en 6 niños sanos, con edad media de  $11,3 \pm 0,3$  años, que formaban el grupo control.

Para ello, los autores, determinaron en todos los niños, el  $FEV_{1,0}$  y la  $F_{E}NO$  basales y en los minutos 0, 5, 10 y 15 de la recuperación tras el esfuerzo de un test de provocación con ejercicio.

En función de los resultados del  $FEV_{1,0}$  establecieron dos subgrupos, el de pacientes que desarrollaron BIE (caída del  $FEV_{1,0} > 15\%$ ), formado por 21 niños, y el de sujetos que no tuvieron BIE (caída  $< 15\%$ ), constituido por 18 pacientes.

Los resultados mostraron que la  $F_{E}NO$  basal fue significativamente mayor en el grupo de *niños asmáticos con BIE*,  $69,3 \pm 9,3$  ppb y *sin BIE*,  $45,9 \pm 6,8$  ppb, que en el de niños sanos del grupo control,  $15,7 \pm 3,6$  ppb.

En el estudio se demostró una correlación positiva significativa ( $p = 0,0012$ ), entre los valores de la  $F_{E}NO$  basal y el máximo descenso de  $FEV_{1,0}$  post-ejercicio.

La  $F_{E}NO$  post-ejercicio cayó en todos los sujetos, al finalizar el ejercicio. Las caídas fueron del  $24,0 \pm 6,3\%$  en los asmáticos con BIE, del  $8,0 \pm 7,6\%$  en los asmáticos no BIE, y del  $16,7 \pm 8,0\%$  en el grupo control, siendo significativas en el primero y tercer grupo ( $p < 0,01$ ).

Monitorizando los valores de  $F_{E}NO$  en recuperación, los autores mostraron que, en el grupo de pacientes asmáticos que desarrollaron BIE, este parámetro se mantuvo por debajo de los valores de reposo hasta el minuto 15 de la recuperación.

Sin embargo en el grupo de asmáticos que no desarrollaron BIE y en los sujetos sanos del grupo control, la  $F_{E}NO$  recuperó valores similares a los basales, en el minuto 5 post-esfuerzo.

Los cambios de la  $F_{E}NO$  post-ejercicio no se correlacionaron con las modificaciones de la  $Ve$  ni con la inhalación de  $\beta 2$ -agonistas que aceleraron la recuperación del  $FEV_{1,0}$ . Por ello, los autores afirmaron que la reducción de la  $F_{E}NO$  no es una simple consecuencia del incremento de la  $Ve$  ni de la obstrucción aérea.

La recuperación de los valores de  $F_{E}NO$  en el grupo de BIE fue mas rápida en aquellos que recibían tratamiento previo con corticoides, sugiriendo que la producción

de NO en respuesta al ejercicio podría estar dificultada en pacientes con BIE, y que la  $F_{E}NO$  no solo refleja inflamación de vías respiratorias, sino también un efecto protector de NO en BIE.

En ese mismo año **2001**, Kotaru y col (601) utilizaron la hiperventilación como sucedáneo del ejercicio, para estudiar si el NO está implicado en la patogénesis del asma inducida termalmente por el ejercicio.

Para ello utilizaron una muestra compuesta por: un grupo control de 10 sujetos normales con edad media de  $33 \pm 3$  años, y un grupo de 13 sujetos asmáticos con una edad media de  $29 \pm 2$  años.

A todos ellos se les determinó la  $F_{E}NO$ , mediante un analizador de quimioluminescencia, y el  $FEV_{1.0}$  mediante espirometría, antes y después de un protocolo de HVE con aire frío.

Tras la provocación mediante HVE, los sujetos con asma desarrollaron una obstrucción significativa ( $p = 0,0001$ ), con caídas del  $FEV_{1.0}$  del  $27,7 \pm 2,9\%$ .

Por el contrario, los sujetos normales sufrieron un pequeño cambio en su calibre bronquial, con caídas máximas del  $FEV_{1.0}$  del  $3,5 \pm 1,5\%$ , al minuto 5 post-hiperpnea.

Los valores de  $F_{E}NO$  basal fueron significativamente mayores ( $p = 0,03$ ) en los sujetos asmáticos ( $16,0 \pm 1,0$  ppb) que en los sujetos sanos, pertenecientes al grupo control ( $11,0 \pm 2,0$  ppb).

Durante la HVE, se produjo un incremento en el volumen de NO en ambos grupos, siendo este aumento mayor en el grupo de sujetos asmáticos, alcanzando valores un 55% más elevados que en el grupo control. Todo ello a pesar de que el grupo de asmáticos hiperventiló un 66% menos.

Tras finalizar la HVE, a diferencia de lo que ocurrió en el grupo control de sanos, los sujetos asmáticos, mantuvieron la elevada producción de NO durante el período de recuperación, siempre y cuando permanecía la obstrucción de la vía respiratoria.

En base a estos resultados, los autores sugirieron que el NO juega un papel importante en el desarrollo de la obstrucción respiratoria que sigue a la hiperpnea.

En otro estudio complementario al anterior, realizado también en el **2001**, *Kotaru y col* (428), demostraron que la inhibición de la síntesis de NO, en 10 pacientes asmáticos, tras la administración de  $N^G$ -mono-metil-L-arginina, reduce la broncoconstricción generada tras el esfuerzo.

Todo esto les permitió reforzar la idea de que el NO generado en las vías respiratorias durante la hiperventilación, juega un papel importante en el BIE.

En el año **2003**, *ElHalawani y col* (429), estudiaron la posibilidad de que la  $F_{E}NO$  pre y post-ejercicio pudiesen utilizarse como marcadores alternativos de BIE en poblaciones remitidas para esta valoración específica, con objeto de evitar costos y discomfort a estos pacientes.

Para ello, estudiaron a 50 sujetos sin historia de asma que fueron remitidos para valorar BIE.

A todos ellos les determinaron la  $F_{E}NO$  basal y post-ejercicio, mediante un analizador. Igualmente se les practicaron espirometrías en reposo y seriadas tras la recuperación del esfuerzo.

En el conjunto de la muestra, tan solo 7 sujetos mostraron criterios de BIE (caída del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ ). Los 43 sujetos restantes, no alcanzaron las caídas necesarias para considerarlos positivos, por no que no mostraron BIE.

Los valores medios de  $F_{E}NO$  basal, en el grupo de BIE, fueron de 41,0 ppb (mediana =  $23,0 \pm 42,2$  ppb), cifra superior a la mostrada por el grupo sin BIE, que presentó una media de 25,6 ppb (mediana =  $19,95 \pm 18,47$  ppb). En cualquier caso, la diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0,25$ ).

En el grupo de pacientes con BIE, el grado de elevación de la  $F_{E}NO$ , no se correlacionó con la caída absoluta del  $FEV_{1.0}$  ( $r^2 = 0,29$ ;  $p = 0,204$ ).

Sin embargo, cuando consideraron cuantitativamente los valores, encontraron que, los pacientes con valores muy bajos de  $F_{E}NO$  basal ( $<12$  ppb) no mostraban HRB al ejercicio. Para esta afirmación obtuvieron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 31%, todo ello con un VPP del 19% y un VPN del 100%.

Con estos datos, los autores pensaron que, en muchos pacientes con disnea post-esfuerzo era innecesario realizar un test de provocación con ejercicio cuando los datos de  $F_{E}NO$  basal son muy bajos.

En el mismo estudio se determinaron los valores seriados de  $F_{E}NO$  tras esfuerzo, y estos no mostraron cambios significativos con respecto a los obtenidos para la  $F_{E}NO$  basal.

En el año **2005**, *De Meer y col* (433) se plantearon demostrar la utilidad de la  $F_{E}NO$  para predecir la HRB, utilizando como referente la HRB tras inhalación de soluciones salinas hipertónicas.

Los componentes de la muestra, 2207 niños de 8-13 años de edad, fueron sometidos a un protocolo de estudio de salud respiratoria. Todos ellos, 2207, realizaron el cuestionario ISAAC; 1413 fueron valorados para alergia/atopia mediante test de provocación cutánea y/o determinación de IgE sérica; 1014 fueron sometidos a un test de provocación de las vías respiratorias; 403 sujetos, elegidos aleatoriamente, fueron valorados mediante la determinación de la  $F_{E}NO$ .

La muestra final, resultó compuesta por 201 sujetos que habían completado todos los apartados del protocolo.

Según los resultados la presencia de pitos, una  $F_{E}NO$  basal  $\geq 43$  ppb o un  $FEV_{1.0} \leq 103\%$ , fueron capaces de predecir la HRB en menos del 50% de los casos. Sin embargo, cuando utilizamos una preselección por la presencia de pitos, la  $F_{E}NO$  basal  $\geq 43$  ppb, aumento notablemente su VPP, situándose en un 83%.

Por el contrario, el VPN alcanzó el 88% para la ausencia de pitos, el 87% para la  $F_{E}NO$  basal  $\geq 43$  ppb, y el 78% para el  $FEV_{1.0} \geq 103\%$ . Cuando se utilizó una preselección por la presencia de pitos recientes, no hubo mejoras significativas en los VPN de ningún parámetro.

Los autores concluyeron diciendo que la  $F_{E}NO$ , es una herramienta útil y válida para cribar la HRB en niños que presenten habitualmente pitos, superando al  $FEV_{1.0}$  en la predicción de HRB.

En el año **2005**, Carraro y col (430) demostraron la misma correlación entre los valores de F<sub>E</sub>NO basal y el BIE.

Para ello estudiaron a un grupo de 19 niños asmáticos atópicos, con edades entre 7 y 18 años, y a un grupo control de 14 niños sanos.

En todos ellos determinaron la F<sub>E</sub>NO basal y posteriormente, tras un test de provocación con ejercicio en tapiz rodante, evaluaron la caída del FEV<sub>1,0</sub> en la recuperación post-esfuerzo.

La muestra de asmáticos se clasificó, según el comportamiento del FEV<sub>1,0</sub> tras finalizar el esfuerzo, en un grupo de 11 sujetos que desarrolló BIE (caída del FEV<sub>1,0</sub>  $\geq$  12%, caída media del  $23 \pm 3\%$ ) y otro de 8 niños que no lo hizo (caída media =  $5 \pm 1\%$ ).

Los valores de F<sub>E</sub>NO basal, fueron significativamente más altos ( $p = 0,001$ ) en el grupo de *niños asmáticos con BIE*: 57,5 ppb (37,0-68,7) que en los *asmáticos sin BIE*: 29,5 ppb (19,2-68,4). Igualmente se mostraron muy superiores a los valores que mostraron los sujetos no asmáticos pertenecientes al *grupo control*: 8,8 ppb (6,0-11,0).

Los valores de la F<sub>E</sub>NO basal se correlacionaron significativamente ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) con la máxima caída del FEV<sub>1,0</sub>.

Igualmente en el año **2005**, Berkman y col (432), estudiaron la posibilidad de utilizar la F<sub>E</sub>NO basal como un parámetro que permita diagnosticar asma, y para ello lo compararon con otros tests de provocación tradicionales: los que utilizan el ejercicio, la metacolina y el AMPc.

Los autores evaluaron a 95 pacientes con síntomas respiratorios sugerentes de asma, pero sin datos previos de esta enfermedad, que acudieron a una clínica para evaluar la posibilidad de esta enfermedad.

Todos los pacientes completaron el estudio, que incluyó: espirometría basal, determinación de la F<sub>E</sub>NO basal, y test de provocación. Opcionalmente y a criterio médico, se practicaron radiografía de senos y/o de tórax.

El grupo final fue dividido, según los resultados, en un grupo de 40 asmáticos y otro grupo de 45 no asmáticos.



En el grupo de sujetos no asmáticos, los síntomas fueron atribuidos a diferentes causas: sinusitis crónica, goteo post-nasal, rinitis alérgica, reflujo gastroesofágico, ansiedad, enfermedad cardíaca, etc.

Los valores de  $F_{E}NO$  basal, fueron significativamente más elevados ( $p < 0,0001$ ) en el grupo de asmáticos, con valores medios de 12,7 ppb, que en el grupo de sujetos no asmáticos, que mostraron valores de 3,8 ppb.

Cuando compararon la utilidad de los 4 métodos de diagnóstico de asma, la  $F_{E}NO$  basal se comportó al mismo nivel que la provocación con metacolina y AMPc, siendo la provocación con ejercicio inferior a todos ellos. Así las áreas bajo la curva (AUCs) obtenidas mediante ROC, fueron de 0,986; 0,781; 0,924 y 0,939; para  $F_{E}NO$  basal, ejercicio, metacolina y AMPc, respectivamente.

Los autores determinaron la mejor suma de la sensibilidad (número de asmáticos con  $F_{E}NO$  alta/número total de asmáticos) y la especificidad (número de no asmáticos con  $F_{E}NO$  baja/número total de no asmáticos), para establecer el óptimo punto de corte de la  $F_{E}NO$  basal a utilizar como criterio de diagnóstico.

Con esta idea, un valor de  $F_{E}NO$  basal de 7 ppb, proporcionó una sensibilidad del 82,5% (67,2- 92,7) y una especificidad del 88,9% (76,0-96,3) en el diagnóstico de asma, con valores predictivos comparables a los métodos de diagnóstico tradicionales como a la provocación con ejercicio, metacolina, AMPc.

Modificando el punto de corte de la  $F_{E}NO$ , elevándolo o descendándolo, los autores consiguieron modificar la sensibilidad y la especificidad del parámetro, lo cual puede ser de utilidad en ciertos pacientes, dependiendo de la probabilidad del padecer asma.

Así cuando rebajaron el corte de la  $F_{E}NO$  a 4 ppb, alcanzaron sensibilidades y especificidades similares a una  $PC_{20} \leq 8$  mg/ml, mientras que elevándolo a 12 ppb alcanzaron valores predictivos similares a una caída  $\geq 10\%$  de  $FEV_{1.0}$  post-ejercicio.

En el año **2005**, Buchvald y col (431), estudiaron el comportamiento ante un test de provocación con ejercicio, de 111 niños de 6-15 años, con asma ligera-moderada, diagnosticada mediante historia de síntomas, respuesta a  $\beta 2$ -agonistas o corticoides inhalados, o respuesta positiva a un test de provocación con ejercicio.

En todos ellos se determinó la  $F_{E}NO$  basal y fueron sometidos a un test de provocación con ejercicio en tapiz rodante de acuerdo a los criterios de la ATS, durante 6 minutos a una frecuencia cardíaca suficiente  $> 180$  lpm durante al menos 4 minutos, respirando aire deshumidificado, y determinando la función respiratoria en los minutos 1, 3, 5, 10 y 15 de la recuperación.

Los pacientes fueron clasificados en asmáticos con AIE (caída  $\geq 15\%$ ) y asmáticos sin AIE (caídas  $< 15\%$ ), en función del comportamiento espirométrico post-ejercicio.

Los valores de reposo del  $FEV_{1.0}$  basal, fueron menores en niños con respuesta positiva al test de provocación con ejercicio (89,1% referencia), comparados con los niños que no desarrollaron AIE (101,1% referencia).

La  $F_{E}NO$  basal, fue significativamente más alta en los niños que *desarrollaron AIE*, con valores de 29,5 ppb, que en los que *no mostraron AIE*, valores de 10,2 ppb.

Con los datos obtenidos, utilizando ROC y las AUCs, los autores establecieron en 21 ppb, el corte por encima del cual existe una alta seguridad en el diagnóstico de AIE, en niños que *no reciben tratamiento con corticoides inhalados* (area bajo la curva AUC de 0,77; 95% CI; 0,631 a 0,876). En los sujetos *tratados con corticoides inhalados*, el corte con alta seguridad en el diagnóstico de BIE se estableció en 12 ppb (AUC de 0,744; 95% CI; 0,614 a 0,876).

Los autores concluyeron diciendo que el AIE podría ser descartado, con una probabilidad del 90%, en niños asmáticos que muestren valores de  $F_{E}NO$  basal  $< 20$  ppb si no reciben tratamiento mediante corticoides inhalados y  $< 12$  ppb si lo reciben.

En el año **2005**, *Verges y col* (602) intentaron clarificar dos cuestiones. La primera, si los deportistas con HRB a metacolina y/o ejercicio, tienen marcadores de inflamación. La segunda si los deportistas con este mismo comportamiento tienen más posibilidades de sufrir BIE durante el esfuerzo intenso, independiente de si lo padecen en recuperación.

Para ello realizaron un estudio observacional transversal con 39 deportistas de fondo (esquiadores de fondo y triatletas) y 13 controles sedentarios sanos, con edades

medias de  $23 \pm 6$  años,  $22 \pm 4$  años, y  $27 \pm 7$  años, para los grupos de deportistas con HRB, sin HRB y el grupo control, respectivamente.

En todos los sujetos se valoraron los síntomas respiratorios mediante cuestionario, la alergia atopía mediante test cutáneos, la HRB mediante provocación con metacolina y ejercicio, la obstrucción al flujo aéreo durante el ejercicio intenso mediante espirometría, y la inflamación bronquial mediante análisis del esputo inducido y a través de la determinación de la  $F_{ENO}$ .

Los esquiadores de fondo y los triatletas no mostraron diferencias significativas en cuanto a la HRB (41% vs 40%), a la obstrucción aérea durante el ejercicio (24% vs 10%), ni en cuanto a los datos de inflamación. Por ello los datos de ambos deportes fueron combinados.

Del conjunto de deportistas, 15, es decir un 38% mostró HRB a la metacolina, al ejercicio o a ambos test de provocación.

Los deportistas con HRB mostraron mayor número de respuestas positivas al cuestionario sobre síntomas, especialmente en los relacionados con el ejercicio.

Igualmente, este grupo de HRB, mostraron un mayor número de positividades en los test de provocación cutánea.

Los deportistas con HRB a la metacolina y/o al ejercicio mostraron valores elevados de eosinofilia bronquial, con un conteo de eosinófilos =  $4,1 \pm 8,5\%$ , superior al  $0,3 \pm 0,9\%$  de los deportistas sin HRB y al 0% del grupo control.

Este grupo de HRB mostró concentraciones de la  $F_{ENO}$  significativamente más elevadas ( $p < 0,05$ ),  $19 \pm 10$  ppb, que las de los deportistas sin HRB,  $14,4 \pm 4,0$  ppb, y que las del grupo control,  $13,0 \pm 4,0$  ppb.

La conclusión de los autores fue que la HRB de los deportistas de fondo se asocia con criterios de inflamación eosinofílica en las vías respiratorias y con atopía.

En el año **2005**, *Rouhos y col* (603) estudiaron a una muestra de 181 militares, de 18 a 26 años, no fumadores sin tratamiento de corticoides, remitidos a un hospital militar para estudio por síntomas compatibles con asma (disnea, tos, pitos, producción de moco).

El grupo fue valorado mediante test de provocación cutánea, dividiéndose en un grupo de 128 pacientes (71%) de atópicos y otro de 53 pacientes (22%) no atópicos.

Aplicando diversos criterios de diagnóstico de asma, los autores detectaron asma en el 53% de los pacientes atópicos, apareciendo solamente en el 19% del grupo de sujetos no atópicos.

Los sujetos fueron sometidos a un estudio espirométrico en reposo y tras broncodilatación, a un test de provocación con histamina, a un test de provocación con ejercicio en pista monitorizando el PEF, y a la valoración de la F<sub>E</sub>NO mediante un analizador de quimioluminiscencia.

Los autores encontraron que la F<sub>E</sub>NO basal era significativamente más elevada en el grupo de pacientes atópicos, con una mediana de 21,2 (13,2-44,6) ppb, muy superior a la que presentaron los sujetos no atópicos, 10,2 (8,4-14,8) ppb.

Cuando se analizó la F<sub>E</sub>NO basal en los pacientes asmáticos, se apreciaron valores superiores en el grupo de atópicos, mediana de 29,6 (18,4-52,0) ppb, que en el de no atópicos, 12,4 (8,5-20,0) ppb.

Aunque la HRB a la histamina fue similar en ambos grupos. Sin embargo, el BIE fue mayor en el grupo de los pacientes atópicos ( $p < 0,001$ ).

La F<sub>E</sub>NO basal se asoció con la atopia ( $p < 0,001$ ), con la hiperreactividad bronquial a la histamina ( $p = 0,006$ ), y con la severidad del BIE ( $p < 0,001$ ).

La conclusión final de los autores, fue que la F<sub>E</sub>NO se asocia significativamente con BIE en pacientes atópicos, hecho que no ocurre en pacientes no atópicos con síntomas de asma sin tratamiento de corticoides.

En los atópicos la HRB podría reflejar la severidad de la inflamación, mientras que en los no atópicos con síntomas similares debe haber otros mecanismos más importantes de HRB.

En el **2005**, *Valero y col* (604), intentaron evaluar el comportamiento de la NO nasal (NNO) y de la F<sub>E</sub>NO en los sujetos que desarrollan broncoconstricción relacionada con ejercicio.

Para ello estudiaron a 24 sujetos con asma y rinitis, a los que sometieron a un test de provocación con ejercicio, que se consideró positivo cuando presentaban un descenso del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ . Esto ocurrió en 17 sujetos.

Los valores de NNO, comparados con los basales, se modificaron al alza en los minutos 12 (57%) y 50 (30%) de la recuperación tras ejercicio.

Sin embargo los valores de  $F_{ENO}$  basal, que mostraron una media de  $21 \pm 19$  ppb y una mediana de 17,0 ppb, se mantuvieron estables, con medianas de 16,0 y 17,0 en los minutos 15 y 50 de la recuperación.

En el año 2006, *García-Río y col* (434) se plantearon estudiar el comportamiento de la  $F_{ENO}$  antes y después del ejercicio en un grupo de pacientes con asma persistente ligera no tratados con corticoides y valorar la correlación de la misma con el grado de obstrucción respiratoria provocada.

Para ello valoraron a 25 pacientes asmáticos con una edad media de 33,0 (18,0-65,0) años y a un grupo control de 12 sujetos no fumadores, no atópicos, sanos.

Todos los sujetos de la muestra fueron sometidos a un estudio funcional respiratorio, a un test de provocación con ejercicio en cicloergómetro, y les fue determinada la  $F_{ENO}$ , basal y post-ejercicio (precediendo a la espirometría en los minutos 1, 3, 5, 10, 15 y 20), mediante un analizador de quimioluminiscencia.

Tras el test de provocación con ejercicio, 11 pacientes asmáticos mostraron AIE, con caídas medias del  $FEV_{1.0}$  del  $19,5 \pm 2,5\%$ , mientras que 14 no alcanzaron los criterios suficientes. Esto permitió establecer tres grupos. Asmáticos con AIE, sin AIE y grupo control sanos.

Aunque no existieron diferencias significativas en la mayoría de los datos antropométricos y espirométricos, el grupo control de sanos, mostró valores del  $FEF_{25-75\%}$ , ligeramente superiores a los grupos de pacientes asmáticos.

Los valores de la  $F_{ENO}$  basal fueron significativamente superiores en ambos grupos de pacientes asmáticos, tanto los que mostraron AIE,  $13,6 \pm 1,0$  ppb, como los que no mostraron AIE,  $12,8 \pm 1,6$  ppb, comparados con el grupo control,  $5,3 \pm 0,9$  ppb.

Los autores encontraron, también, una correlación entre los valores de  $F_{ENO}$  basal pre-ejercicio y los porcentajes de caída del  $FEV_{1.0}$  post-esfuerzo ( $r = 0,843$ ;  $p =$

0,001), en el grupo de asmáticos con AIE, coincidiendo en la validez y utilidad de este parámetro como predictor del AIE.

El ejercicio indujo una respuesta notablemente diferente en la  $F_{E}NO$  a lo largo del tiempo de recuperación entre pacientes asmáticos y sanos.

Así, en el grupo de asmáticos con AIE la  $F_{E}NO$  disminuyó significativamente en el minuto 5 de recuperación, manteniéndose baja en los minutos 10 y 15 tras ejercicio, y retornando a los valores basales en el minuto 20 de finalizado el ejercicio.

Por el contrario en el grupo de asmáticos no AIE y en el grupo control, no hubo cambios significativos en la  $F_{E}NO$  post-esfuerzo inducidos por ejercicio.

Aunque el estudio, mostró una caída de los valores de  $F_{E}NO$  en los minutos 5, 10 y 15 de la recuperación tras el ejercicio, en el grupo de asmáticos con AIE, los autores no fueron capaces de demostrar una correlación con la máxima variación del  $FEV_{1.0}$ , en ninguno de los tres grupos establecidos.

Tampoco fueron capaces de establecer correlación entre la máxima variación del  $FEV_{1.0}$  y la máxima variación de  $F_{E}NO$  en cualquiera de los tres grupos estudiados.

En el año 2007, *Lex y col* (357) realizaron un completo estudio, en el que intentaron determinar el valor predictivo de diferentes test en la predicción de BIE en 85 niños asmáticos atópicos, con edades comprendidas entre los 5 y 16 años.

Los niños fueron interrogados sobre los síntomas respiratorios, con o sin ejercicio. Además se les determinó la  $F_{E}NO$  basal, fueron sometidos a una espirometría y a una pletismografía corporal, realizaron pruebas de provocación cutánea para alergia/atopia, se les determinó la IgE, y superaron un test de provocación con ejercicio en tapiz rodante.

Con los resultados en la mano, aparecieron un grupo de asmáticos compuesto de 42 niños con diferentes grados de severidad. De ellos, el 50% recibía tratamiento con corticoides inhalados, y el 10% con  $\beta$ -2 agonistas.

Igualmente apareció un grupo de BIE, conformado por 12 niños, que mostraron un resultado positivo en el test de provocación con ejercicio (caídas del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$ ). Este grupo representó un 14% del conjunto de niños estudiados.

Los autores determinaron la  $F_{E}NO$  basal, resultando una mediana de 23,9 (12,1-51,4) ppb en el conjunto de los sujetos. Los *niños que desarrollaron BIE* mostraron valores significativamente más elevados ( $p = 0,002$ ) con una mediana de 51,3 (31,1-67,3) ppb, que lo *niños no BIE* que mostraron una mediana de 20,2 (10,9-42,3 ppb).

En el estudio se demostró una correlación positiva significativa entre la magnitud de la  $F_{E}NO$  basal y el máximo descenso del  $FEV_{1.0}$  tras ejercicio, comparado con los valores basales ( $r=0,315$ ;  $p=0,003$ ).

En el estudio 42/85 pacientes (49% del total) tuvieron valores de  $F_{E}NO$  basales considerados normales ( $< 25,0$  ppb). De todos estos ninguno mostró BIE, lo cual indica una sensibilidad y VPN del 100%.

El resto de los pacientes, 43/85 (51% del total) que mostraron valores de  $F_{E}NO$  basal elevados ( $> 25,0$  ppb), tan sólo 12 desarrollaron BIE, lo que significa una especificidad del 58% y un VPP del 28%.

El área bajo la curva AUCs, mediante ROC, mostró un valor de 0,796. De acuerdo a esto, una  $F_{E}NO$  de 25 ppb resultó ser el corte ideal para establecer la mejor combinación de sensibilidad y especificidad.

Cuando los autores combinaron la  $F_{E}NO$  y los datos del cuestionario de síntomas respiratorios para predecir el BIE, el VPP se elevó al 40%.

En el año **2007**, *Nishio y col* (605), intentaron clarificar la relación entre la  $F_{E}NO$  y el BIE, mediante la determinación de la  $F_{E}NO$  basal, y la valoración de los cambios que se producían como consecuencia de un test de esfuerzo en cicloergómetro, en un grupo de 20 niños con asma.

El valor medio de la  $F_{E}NO$  basal se correlacionó significativamente con la caída en el  $FEV_{1.0}$  y el  $FEF_{25-75\%}$  tras ejercicio en cicloergómetro ( $r=0,53$  y  $0,65$  respectivamente).

Los valores de  $F_{E}NO$  basal fueron significativamente superiores en el grupo que desarrolló BIE, diagnosticado por la caída de  $FEV_{1.0}$  ( $p<0,005$ ) o del  $FEF_{25-75\%}$  ( $p=0,005$ ) comparados con los de los sujetos que no desarrollaron este problema.

Los autores reafirmaron la utilidad de la  $F_{E}NO$  basal baja como parámetro con alto VPN para AIE.

En base a estos datos, los autores, apuntaron que el  $FEV_{1,0}$  no es el único parámetro para indicar BIE, sino que el  $FEF_{25-75\%}$  también se correlacionó significativamente con la  $F_{ENO}$  basal, y puede ser utilizado como indicador de AIE.

En el año **2008**, Ramser y col (606) de nuevo estudiaron la validez de la  $F_{ENO}$  como método alternativo en la valoración de la HRB.

Para ello utilizaron una muestra de 169 pacientes jóvenes, con edad media de 11,5 años, en los que determinaron la  $F_{ENO}$  basal antes de la espirometría. Igualmente determinaron la  $F_{ENO}$  tras un test de provocación con ejercicio (165 niños), y tras provocación con metacolina (134 niños).

El 59% de los sujetos mostró valores de  $FEV_{1,0}$  inferiores al 80% de su referencia y/o datos de HRB.

La  $F_{ENO}$  basal se correlacionó débilmente ( $p < 0,05$ ) con la  $PD_{20}$  a metacolina, pero no mostró correlación con la caída del  $FEV_{1,0}$  debido a BIE ( $p > 0,05$ ).

El VPN de la  $F_{ENO}$  basal  $< 10$  ppb, alcanzó el 94% pero la certeza para predecir HRB fue baja.

Los autores concluyeron que, a pesar de las dificultades que los niños presentan para la realización de test de provocación, las medida de la fracción espirada de NO, no es un sustituto para los test de provocación bronquial.

En base a estos datos podemos presumir y proponer que la  $F_{ENO}$  basal es un método sencillo, que permite evitar muchos test de provocación, en aquellos sujetos que muestran valores bajos o dentro de la normalidad, lo que supone un gran ahorro de tiempo y recursos materiales y humanos. Los sujetos con valores de  $F_{ENO}$  elevada, deberían ser sometidos a test de provocación tradicionales.

En cuanto a la dinámica de la  $F_{ENO}$  con el ejercicio no existe unidad en los resultados obtenidos. Así hay autores que mostraron aumentos de la misma (428, 600), otros encontraron descensos (434) y algunos no encontraron modificaciones con el esfuerzo (538).





## **IV. HIPÓTESIS Y**

## **OBJETIVOS:**



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:**

Después de una amplia y profunda revisión bibliográfica sobre el asma y asma/broncoespasmo inducido por ejercicio nos encontramos la siguiente situación:

El problema del asma es realmente antiguo, siendo valorado y considerado a lo largo de la historia. Inicialmente se hizo de forma intuitiva, pero con gran visión de futuro. Más adelante y actualmente se hace con un carácter más científico que permite explicar y conocer los mecanismos fisio-patológicos de esta enfermedad y contribuye a mejorar el diagnóstico y tratamiento del mismo.

Los conceptos se han ido matizando y diferenciando, hasta llegar a términos como: hiperreactividad bronquial, hiperreactividad bronquial aislada, alergia activa, alergia total, asma activa, asma total, asma inducido por ejercicio, broncoespasmo inducido por ejercicio, etc.

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos, hemos ido aprendiendo y confirmando que la inflamación, y diferentes células y mediadores inflamatorios participan de forma importante en el proceso.

Los medios y procedimientos de diagnóstico se han ido consensuando y optimizando. Además se proponen, cada vez, métodos más fiables, aceptables y económicos que contribuyan a incrementar la captación de este problema.

Pues bien, analizando todo esto, y teniendo en cuenta las dificultades actuales para precisar la prevalencia, conseguir un cribado y diagnóstico adecuado, nos planteamos este estudio.

Utilizamos cuestionarios clínicos, espirometría basal, test de provocación con ejercicio y determinación de la  $F_{E}NO$ , para estimar la prevalencia de AIE/BIE, y conocer la importancia predictiva de los factores de riesgo principales.

### **A. OBJETIVO PRINCIPAL:**

En esta línea, nos plantemos como objetivo principal, contrastar la utilidad de la determinación del óxido nítrico en aire espirado,  $F_{ENO}$ , en la predicción, no sólo del AIE/BIE sino también de algunas situaciones clínicas consideradas de riesgo para esta enfermedad (alergia, asma).

### **B. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

Al hilo de este objetivo fundamental, nos planteamos, los objetivos secundarios:

Evaluar la prevalencia de HRB Aislada, Alergia, Asma y AIE/BIE en este grupo concreto, mediante la combinación de los resultados del cuestionario clínico con los datos de un test de provocación con ejercicio (test de carrera libre).

Valorar la importancia del cuestionario clínico en la predicción del AIE/BIE y sus factores de riesgo asociados (Alergia, Asma, etc.)

Describir los valores medios de la  $F_{ENO}$  basal en este grupo concreto de jóvenes españoles y valorar su distribución atendiendo a diferentes variables (factores antropométricos, síntomas, HRB, Alergia, Asma, AIE/BIE etc.).

Conocer la importancia de la  $F_{ENO}$  basal como predictor del AIE/BIE y de sus factores de riesgo asociados (Alergia, Asma, etc.)

Analizar y de esta forma contribuir a dilucidar el comportamiento de la  $F_{ENO}$  tras la realización de un ejercicio, hasta ahora muy incierto, y valorar si este puede ser un indicador de asma/broncoespasmo inducido por ejercicio.

Considerar si el cribado combinado, que utiliza antecedentes y síntomas junto con la determinación de la  $F_{ENO}$  basal, puede mejorar el valor predictivo del mismo.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS:**



## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Realizamos un estudio transversal en la población diana seleccionada, en el que valoramos las relaciones de diferentes variables: cuestionario clínico, parámetros espirométricos,  $F_{E}NO$  basal, con la posibilidad de AIE/BIE y los principales factores de riesgo relacionados con esta enfermedad.

Para ello, previamente definimos los grupos de la muestra total, mediante datos obtenidos del mismo cuestionario clínico y de un test de provocación con ejercicio mediante carrera libre.

### **A. DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

Para cumplir los objetivos planteados, definimos una población diana, de acuerdo a los criterios imperantes en los principales estudios de prevalencia de asma, para lo cual tomamos como referencia los grupos de población del ISAAC (45, 107).

Todos ellos realizaron un protocolo de actividades (Anexo I). Recibieron un cuestionario clínico, que incluía preguntas sobre: datos antropométricos, nivel de práctica deportiva, factores de riesgo ambiental, factores de riesgo clínico, síntomas respiratorios, síntomas alérgicos y uso de medicación antiasmática y/o antialérgica.

El cuestionario fue elaborado siguiendo la estructura del cuestionario ISAAC (45, 107), complementado con algunas cuestiones del cuestionario del USOC, similar al de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (71, 120), que entregaron antes de iniciar cualquier otra prueba complementaria.

Los que cumplimentaron correctamente el cuestionario y presentaban autorización paterna/materna, realizaron una determinación de la  $F_{E}NO$  basal (438, 560) y una prueba espirométrica de función respiratoria (607, 608).



A continuación realizaron un test de provocación con ejercicio, test de carrera libre, de acuerdo a los procedimientos más aceptados (241, 331).

Finalizado el mismo, todos los sujetos fueron sometidos a determinaciones seriadas de espirometría y  $F_{ENO}$ , durante los 15 minutos de la recuperación post-ejercicio.

### **A.1. ESTUDIO PILOTO:**

Durante los meses de julio y agosto del verano del 2007, realizamos un estudio piloto, con la población infatil-adolescente que participó en las actividades estivales de las Escuelas Deportivas del Club de Fútbol Atlético de Madrid.



El objetivo fundamental de este estudio era familiarizarnos con el procedimiento, y corregir los problemas, de cara el estudio definitivo.

Con la colaboración y ayuda de los Servicio médicos y la Fundación Atlético de Madrid, obtuvimos una lista 124 candidatos, siendo seleccionados para el estudio 39 varones, con las siguientes **características antropométricas**.

N= 39 ( 39 ♂)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO
EDAD	13,54	1,55	11-16
PESO	55,4	10,93	27-76
TALLA	165,87	13,25	134-189

Todos ellos recibieron con anterioridad una **carta informativa**, que contenía información detallada del procedimiento a seguir en el estudio, formulario de autorización para padres/tutores, y cuestionario clínico, que incluía preguntas sobre: datos antropométricos, antecedentes socio-económicos-familiares, datos deportivos, datos ambientales, y factores clínicos de riesgo de AIE/BIE (antecedentes, síntomas, signos, tratamientos, respiratorios, alérgicos y cutáneos).

Tras recibir la autorización paterna, diseñamos el procedimiento y cronograma del **trabajo de campo**.

Fruto de ello, durante 4 semanas, en horario de mañana y tarde, realizamos las pruebas planteadas a todos los niños seleccionados.



Los muchachos realizaron las pruebas espirométricas de función respiratoria basal, repitiéndola en reposo y tras la recuperación del test de provocación con ejercicio con carrera libre.



Igualmente realizaron una determinación basal de  $F_{E}NO$ , que fue repetida en la recuperación del esfuerzo, tras el test de carrera libre.

Se les provocó el asma mediante ejercicio, “test de carrera libre”, durante el cual se monitorizó la frecuencia cardíaca como indicador de intensidad del esfuerzo.



Finalmente se les repitieron las determinaciones seriadas de parámetros espirométricos y de la  $F_{E}NO$ .

Todos los datos obtenidos fueron sometidos a un **análisis y proceso estadístico** con la idea de detectar y eliminar los posibles errores cometidos y, posteriormente, difundir los resultados en el ámbito científico.



A tal fin presentamos una ponencia en el III Congreso Internacional de Ciencias del Deporte, celebrado en Madrid en octubre del año 2007.

La realización de este estudio piloto fue de gran utilidad para, perfilar el diseño experimental, adiestrarnos en las metodologías de las diferentes pruebas, plantear con más claridad las hipótesis y objetivos, y de esa forma planificar el estudio definitivo.

## **A.2. ESTUDIO DEFINITIVO:**

En la línea trazada por los numerosos estudios de prevalencia de asma en la población infantil y adolescente, y para facilitar la colaboración de los pacientes, utilizamos una población diana, que se corresponde con el subgrupo de mayor edad, 13-14 años, de los establecidos en los protocolos del ISAAC (107).

Con esta idea y para conseguir una muestra suficiente, en marzo de 2008, nos pusimos en contacto con la dirección del Colegio Sagrado Corazón, regentado con carácter privado por los PP Capuchinos, concertado con la Comunidad de Madrid y ubicado en el distrito de Usera de la ciudad de Madrid.



En un primer contacto explicamos el proyecto, detallando objetivos, metodología y cronograma a seguir, a la dirección académica del centro.

Tras diferentes reuniones entre la Dirección, Profesores y representantes de las Asociaciones de Padres, se da visto bueno al proyecto, que además de ser totalmente gratuito, tiene carácter voluntario y debe ser autorizado individualmente por los padres o tutores de los adolescentes que participan en el mismo.

La dirección del colegio, nos facilita un listado de alumnos matriculados en las 3 secciones de los cursos primero y segundo de la Enseñanza Secundaria Obligatoria

(ESO). Así nos proporciona un listado de 94 alumnos pertenecientes a las secciones de segundo curso, y otros 95 pertenecientes a las secciones del primer curso de la ESO .

La mayoría son nacidos en los años 1994 y 1995, con edades de 13 y 14 años en la fecha del estudio, y que cumplían los criterios de edad, de la población diana establecida (45, 107).

Tal como habíamos realizado en el estudio piloto, a todos los componentes de la lista preliminar, se les remite por correo una **carta informativa** que contiene información detallada sobre el procedimiento del estudio, formulario de autorización para padres/tutores, y cuestionario de datos antropométricos, socio-económicos-familiares y factores de riesgo de AIE/BIE (antecedentes, síntomas, signos, tratamientos, respiratorios, alérgicos y cutáneos).

Con las autorizaciones y los cuestionarios cubiertos, que habían sido recogidos en las aulas por los profesores responsables, elaboramos la **lista y cronograma definitivo** para el trabajo de campo (Anexo V).

De los 189 alumnos matriculados, fueron seleccionados un total de 157 participantes, 76 procedentes del segundo curso y 81 del primer curso de la ESO.

El resto de los matriculados, no fueron autorizados por sus padres/tutores o no presentaron en tiempo y forma el cuestionario y autorización.

Con este grupo, y teniendo en cuenta los recursos materiales y humanos disponibles establecimos un cronograma de trabajo, que se realizaría en los meses de abril, mayo y junio de 2008.

En este diseño de trabajo se establecieron las citas para cada niño, todas ellas en horario de mañana, en parejas de a dos, consecutivas cada 45 minutos, comenzando a las 9:00 horas, calculando unos 5-6 turnos, para finalizar a las 14:00 horas.



Inicialmente, cada sujeto era sometido a una **valoración antropométrica**, mediante la *determinación del peso corporal y la estatura*, de acuerdo a las recomendaciones del Grupo Internacional de Avances en Cineantropometría (ISAK) (609).

La segunda prueba a la que fueron sometidos los sujetos, fue la **determinación de la F<sub>E</sub>NO basal**, de acuerdo a las recomendaciones de la ERS/ATS del 2005 y revisadas en 2006 (384, 438).



Finalizada esta primera determinación de F<sub>E</sub>NO basal, los sujetos realizaban la **espirometría basal**, de acuerdo a las recomendaciones de la SEPAR, ERS y ATS, con un mínimo de 3 maniobras y hasta un máximo de 8 repeticiones (607, 608).

A continuación, tras finalizar las maniobras de la espirometría basal, a todo sujeto se le colocaba un **sistema de registro de frecuencia cardiaca**, pulsómetro POLAR, con la intención de valorar la intensidad del esfuerzo desarrollado en el test de provocación mediante carrera libre.

La siguiente prueba era el **test de provocación con ejercicio**, test de carrera libre, para lo cual salíamos a las instalaciones deportivas del colegio, y en las pistas polideportivas al aire libre, los niños desarrollaban un test de carrera libre, de acuerdo a las recomendaciones actuales para este tipo de test (241, 331).



Finalizado el test de provocación con ejercicio, volvíamos a la sala de valoración clínica, donde el niño realizaba una **espirometría post-esfuerzo** en el primer minuto de la recuperación, repitiendo la misma maniobra en los minutos 5, 10, 15 de la recuperación.



Tras la primera determinación espirométrica, el sujeto pasaba a la estación de óxido nítrico, donde se determinaba la **F<sub>E</sub>NO post-esfuerzo**, en los minutos 5, 10, 15 de recuperación.

A lo largo de los meses de abril, mayo y junio fuimos aplicando el protocolo completo a todos los niños seleccionados, y salvo contadas excepciones por ausencia, falta de colaboración, lesión o enfermedad, la mayoría se realizaron con éxito.

Cada una de las pruebas con sus resultados eran impresas, y todos los **informes** correspondientes a cada niño, eran archivados en una carpeta individualizada.

Posteriormente se hizo un volcado de datos en una hoja de cálculo, diseñada para la ocasión, mediante el programa Excel de Microsoft, para posteriormente ser sometidos al **análisis estadístico**.

El análisis de los datos fue realizado con la colaboración de la Unidad de Apoyo a la Investigación de la Universidad Complutense de Madrid, utilizando el programa estadístico SAS versión 9.1.



## **B. CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN:**

### **B.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:**

Como ya explicamos en el desarrollo del estudio, partimos de una población diana con un número inicial de **189** alumnos matriculados en primero y segundo de la ESO del Colegio Sagrado Corazón de los PP Capuchinos.

El grupo se redujo a **157** niños/adolescentes, pues hubo 32 niños que no fueron autorizados por sus padres/tutores, no presentaron el cuestionario en tiempo y forma, o presentaron alguna contraindicación para las pruebas planteadas.

Durante la realización de las pruebas, 11 niños fueron eliminados del estudio, pues no acudieron a clase el día correspondiente o presentaban lesiones o enfermedad aguda que contraindicaba alguna de las pruebas planteadas, resultando una muestra final de **146** sujetos.

Finalizado el trabajo de campo, encontramos algún dato atípico en los resultados, siendo todos ellos eliminados del estudio estadístico final.



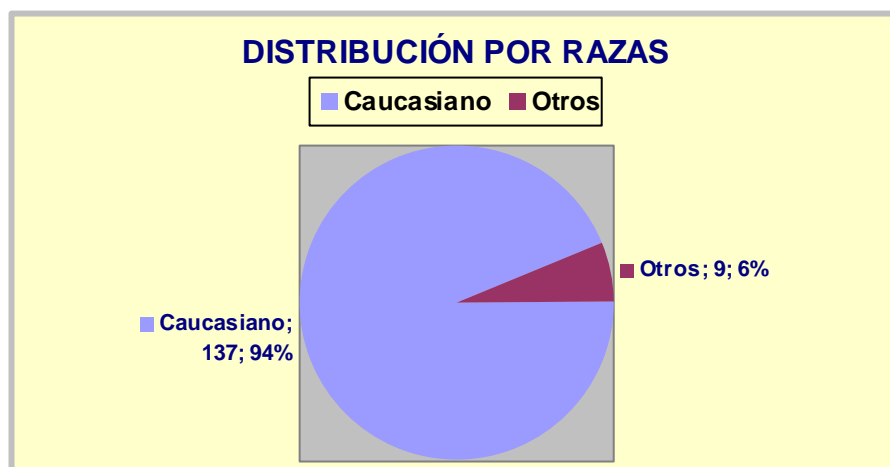
## B.2. DATOS ANTROPOMÉTRICOS:

A continuación mostramos las características antropométricas de la población final que participó en el estudio.

La distribución por **RAZA** de la población estudiada mostró los siguientes resultados:

N = 146	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA ACUMULADA	PORCENTAJE ACUMULADO
CAUCASIANO	137	93,84	137	93,84
OTROS	9	6,16	146	100

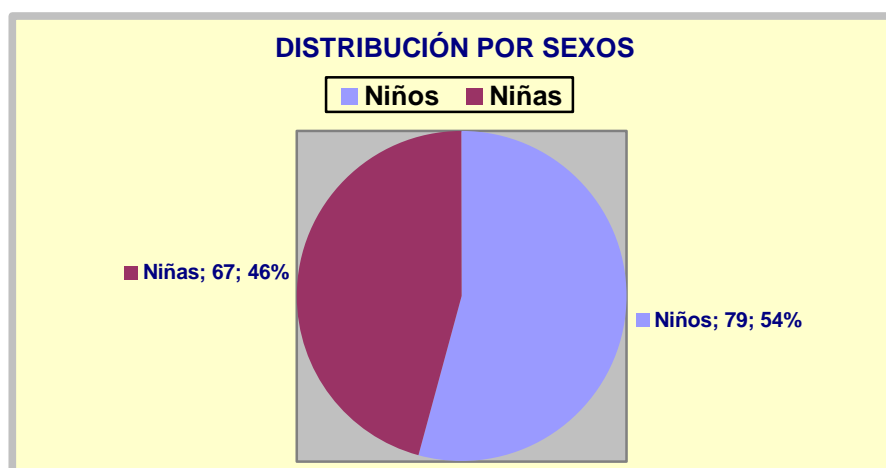
Representado gráficamente:



La distribución por **SEXO** del conjunto de la población estudiada mostró la siguiente distribución:

N = 146	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA ACUMULADA	PORCENTAJE ACUMULADO
♂	79	54,11	79	54,11
♀	67	45,89	146	100

Representado gráficamente:



La **EDAD** de la población estudiada, se distribuyó categóricamente de la siguiente manera:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>12</b>	40	<b>27,40</b>	40	27,40
<b>13</b>	73	<b>50,00</b>	113	77,40
<b>14</b>	27	<b>18,49</b>	140	95,89
<b>15</b>	4	<b>2,74</b>	144	98,63
<b>16</b>	1	<b>0,68</b>	145	99,32
<b>17</b>	1	<b>0,68</b>	146	100

A continuación mostramos los valores estadísticos descriptivos de esta variable, **EDAD**, con su media, desviación estándar, rango y mediana.

N = 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>EDAD</b>	<b>13,0</b>	0,9	12-17	13,0

El mayor porcentaje de niños estudiados se encuentran en el rango de edad entre 12-14 años, que corregido con las fechas de nacimiento nos proporciona un grupo homogéneo de 13-14 años, semejante al definido en los estudios del ISAAC (45, 107).

En cuanto a los valores antropométricos de **TALLA** y **PESO**, los resultados estadísticos numéricos fueron los siguientes:

N = 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>TALLA</b>	<b>163,4</b>	9,0	142-188	164
<b>PESO</b>	<b>53,9</b>	11,7	28-108	53,0

## **C. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN:**

### **C.1. CARTA PRESENTACIÓN/AUTORIZACIÓN** (Anexo II):

Dirigida a los padres, esta carta, informa del proyecto de investigación en el que participará el niño/a, explicando el origen, pilotaje y proyecto definitivo. Se informa de que profesionales e instituciones participan y avalan el proyecto.

A continuación se explica el procedimiento, protocolo o circuito de pruebas por las que pasará el niño/a.

Igualmente se tranquiliza a los padres incidiendo en la confidencialidad y seguridad de todas las pruebas.

Por último se solicita la aprobación y autorización, mediante firma, para que su hijo participe en el proyecto y en todas las pruebas planteadas.

### **C.2. CUESTIONARIO GENERAL:** (Anexo III)

Incluye una primera hoja explicativa, sobre el asma y asma inducido por ejercicio, así como sobre el proyecto de investigación en el que van a ser incluidos.

La segunda hoja informa y explica el procedimiento para responder adecuadamente al cuestionario.

La tercera parte incluye cuestiones orientadas para establecer la filiación, características antropométricas, demográficas del niño y preguntan datos sobre el nivel, tiempo y lugar de práctica de ejercicio físico y deporte del participante.

En las hojas siguientes se inician las cuestiones clínicas para detectar factores de riesgo, síntomas y/o tratamientos en relación con asma, AIE, alergia y atopia.

### C.3. ESTADIÓMETRO:

Utilizamos un estadiómetro o tallímetro marca **Holtain Limited Co (USA)**, **modelo AW 602**, que dispone de plano rectangular de Broca, escala graduada con un rango de 600-2100 milímetros, con precisión de 1 milímetro, y lectura directa mediante contador numérico. Estadiómetro incluido entre los recomendados por el ISAK (609).

### C.4. BÁSCULA O BALANZA:

Utilizamos una báscula o balanza marca **Seca, modelo 713**, con un rango de 0,2 a 130 kilogramos, y una precisión de 0,2 kilos. Báscula incluida entre las recomendadas por el ISAK (609).

### C.5. ANALIZADOR DE ÓXIDO NÍTRICO:

Utilizamos un analizador de óxido nítrico con medidor ultrasónico de flujos integrados, marca **Eco Medics, modelo CLD 88 sp**.



Chemiluminescence NO-analyzer with optional ultrasonic flow meter

El analizador determina el óxido nítrico por quimioluminiscencia. Tiene una precisión de 0,1 ppb hasta 5000 ppb. Proporciona una respuesta rápida en tiempo inferior a 100 milisegundos. Todo ello cumpliendo las recomendaciones de la ERS/ATS sobre determinación “on line” de NO espirado (437).

Igualmente utilizamos un módulo marca **Eco Medics, modelo Denox 88**, capaz de generar flujos continuos de aire libre de NO.

Este módulo es fundamental para controlar las diferentes tasas de flujo de aire espirado, tanto en los test realizados con neonatos como en los de adultos durante los test de respiración simple, o múltiple cuando el sujeto no coopera suficientemente.

El Denox 88, viene preparado para realizar determinaciones a flujos espiratorios de 50 ml/min, pero puede ser adaptado, según las necesidades y los protocolos, a flujos de 10, 30, 100, 150 y 200 ml/min.

La versatilidad del modulo Denox 88 nos permite utilizarlo:

- a) para determinaciones de  $F_{E}NO$ , mediante respiración simple, en pacientes adultos colaboradores, a diferentes tasas de flujo.
- b) Para determinaciones de  $F_{E}NO$ , mediante respiración simple, en niños colaboradores, a diferentes tasas de flujo.
- c) Para determinaciones de  $F_{E}NO$ , mediante respiración múltiple, en niños y adultos no colaboradores.

El sistema utiliza un **Software Spiroware**, compatible con Windows ME, 2000 y XP, que permite el procesamiento de los datos y la elaboración de informes de una forma dinámica y estandarizada.



Nosotros utilizamos la determinación de óxido nítrico en aire espirado, mediante respiración simple en sujetos teóricamente colaboradores.

Para ello, inicialmente, tras una respiración normal, el sujeto respira aire libre de NO ( $< 5$  ppb), y tras una inspiración cercana a la capacidad pulmonar total, realiza una espiración contra resistencia (5 a 20 mbar), prolongada (0,05 litros/segundo durante más de 6 segundos). Finalmente realiza una inspiración forzada normal.



Todo ello, ajustándose a las determinaciones “on line” de la  $F_{E}NO$ , según la ATS/ERS (437).

### C.6. ESPIRÓMETRO:

Utilizamos un espirómetro *modelo DatoSpir-120, fabricado por Sibelmed*®, resultado de un proyecto I+D de Sibel S.A. con la colaboración del laboratorio de función pulmonar del Hospital de la Santa Creu y San Pau de Barcelona, atendiendo a los criterios de estandarización de las principales Instituciones y Sociedades científicas nacionales e internacionales (SEPAR, ERS y ATS) (607, 608).



Ha sido fabricado en concordancia con los criterios de calidad EN 46001 e ISO 9001, así como de acuerdo a la directiva europea de productos sanitarios 93/42/CEE, alcanzando la clase IIa.

Igualmente cumple normas de seguridad eléctrica EN 60601.1, IEC 601.1, UNE 20-613-1 y las de compatibilidad electromagnética EN 60601.1.2 y EN 55011, grupo I clase B.

El equipo está controlado por un *microprocesador* para la adquisición, cálculo y presentación de los datos alfanuméricos y gráficos. Posee una amplia pantalla retroiluminada de cristal líquido y una impresora externa.

El equipo cambia magnitudes físicas a eléctricas, para lo cual dispone de un *transductor*, que en nuestro modelo es el neumotacógrafo de Fleisch, el sistema de medida de flujo de mayor reconocimiento en el campo neumológico, por su gran fiabilidad y reproducibilidad (ATS, ERS, SEPAR) (607, 608).

El neumotacógrafo de Fleisch está constituido por un sistema de capilares múltiples, que generan una resistencia al paso del aire, y provocan una caída de presión en los extremos del mismo.

Esta señal física, se convierte en una señal eléctrica por medio del transductor de presión, y aplicando la ley de Poiseuille ( $\text{Presión} = \text{Constante} * \text{Flujo}$ ), determina la relación lineal entre presión y flujo.

La relación es lineal a flujos bajos (laminares) y cuadrática a flujos altos (turbulentos), lo que genera un error del orden del 2% para flujos entre 0 y 12 l/seg. Para evitarlo, el sistema posee dos conos de malla metálica colocados a las entradas de flujo, que actúan como laminador del flujo para reducir el error gradual que se produce a flujos más altos.

Igualmente para prevenir la condensación, mantener las características de linealidad, y medir en condiciones BTPS (Body Temperatura and Pressure and Saturated with water vapour), el neumotacógrafo se calienta a una temperatura aproximada de 37°C durante las pruebas.

El Datospir 120, incorpora un sistema de calibración a partir de una señal de volumen de referencia. El sistema permite, en menos de dos minutos, verificar y autocorregir las desviaciones de las medidas que realiza a partir de un volumen patrón de referencia, implementado mediante una jeringa de calibración.

Además este factor de calibración debe tomar en consideración los cambios de volumen asociados a las condiciones ambientales (especialmente y por este orden: temperatura, humedad relativa y presión barométrica). Durante la calibración, el aparato se encuentra a temperatura ambiente (ATP).

El Datospir-120 dispone de una **estación meteorológica electrónica**, que permite detectar las condiciones ambientales y aplicar las correcciones oportunas desde el punto de vista de la temperatura, humedad relativa y presión barométrica. Los rangos de medición de la misma van de 0 a 50°C para la temperatura, 375 a 780 mmHg  $\pm$  5 mmHg para la presión atmosférica, 0 a 100%  $\pm$  5% para la humedad relativa.

Las normativas existentes para la espirometría recomiendan una calibración periódica (nosotros elegimos la diaria).

El sistema dispone un **software** que permite realizar y seleccionar las maniobras de acuerdo a los criterios que establecen la ATS, la ERS y la SEPAR (607, 608), tanto para la calidad de la curva espiratoria (inicio, finalización), como para la selección de la mejor prueba (sumatorio de la FVC + FEV<sub>1.0</sub>).

El software permite igualmente todo el proceso y almacenamiento de datos del paciente, condiciones ambientales y resultados de las pruebas o maniobras.

### C.7. PULSÓMETRO:

Para determinar la intensidad del esfuerzo realizado en el test de provocación con ejercicio/test de carrera libre, utilizamos un dispositivo **Polar Precision Performance<sup>TM</sup> SW, modelo S810i<sup>TM</sup>**, que permite registrar y almacenar los datos de frecuencia cardiaca de un sujeto, tanto en reposo como durante la carrera.



El Sistema Polar S810i<sup>TM</sup>, dispone de un receptor/transmisor que funciona con una batería CR2025, a temperaturas entre -10°C y +40°C, recibe la información de los campos magnéticos del corazón y los emite por rayos infrarrojos a una unidad de pulsera.

La unidad de pulsera Polar<sup>TM</sup>, recibe y almacena los datos de frecuencia cardiaca tanto en reposo como en ejercicio. Esta unidad de pulsera dispone de un reloj con precisión superior a  $\pm 0,5$  segundos/día a una temperatura de 25°C. La precisión del monitor de frecuencia cardíaca es el valor mayor de un  $\pm 1\%$  o 1 lpm.

El sistema está complementado con un **Software Polar Precision Performance<sup>TM</sup>**, que de forma sencilla, analiza los datos recibidos de la unidad de pulsera, por infrarrojos o utilizando el Polar Uplink o SonicLink.

### **C.8. EQUIPO INFORMÁTICO:**

Utilizamos un *ordenador Pentium IV* con puerto RS 232, sistema operativo *Windows XP Professional®*.

Para el tratamiento de textos, la creación de base de datos, y la elaboración de gráficos utilizamos el paquete integrado *Microsoft Office®*, apoyándonos en ocasiones en el programa *Adobe Photoshop®*.

### **D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los datos fueron procesados con el *programa estadístico SAS® versión 9.1*.

Con la ayuda de este programa elaboramos los *datos descriptivos* de las *variables numéricas/continuas*, mostrando sus valores medios, desviación estándar, rango y mediana.

Igualmente describimos los datos descriptivos de las diferentes *variables categóricas*, mostrando su frecuencia y distribución porcentual.

Posteriormente realizamos los *estudios de relación* entre las diferentes variables, utilizando la metodología para datos no paramétricos con distribución atípica “no gaussiana”.

Para relacionar *variables continuas no paramétricas entre sí*, utilizamos el *Coefficiente de correlación de Spearman*, que nos permitió conocer la correlación “r” entre ambas variables, y su nivel de significación estadística “p”.

Cuando manejamos *variables categóricas y las comparamos entre sí*, utilizamos las tablas de contingencia para calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo

poistivo, valor predictivo negativo. Aplicamos el *Test de Chi-Cuadrado*, que nos proporcionó el valor de significación estadística “p”.

En el estudio de relación de *variables continuas con categóricas*, utilizamos el *Test de la Suma de Rangos de Wilcoxon*, que nos proporcionó la aproximación y la significación estadística de dicha relación.

En este último caso, cuando la muestra era escasa, utilizamos el *Test Exacto de Fisher*, que nos ajustaba dicha información.

## **VI. RESULTADOS:**



## 1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS MUESTRA:

### A. CUESTIONARIO PREVIO:

#### A.1. DATOS DEPORTIVOS:

En el cuestionario inicial se intentó caracterizar a los sujetos por el nivel de práctica de actividad física y deporte, así como por los factores de riesgo ambientales que, durante la misma, podrían condicionar la aparición de asma inducido por ejercicio.

##### A.1.1. NIVEL DE PRÁCTICA DEPORTIVA:

El nivel de práctica deportiva de la población estudiada fue expresado en días por semana, horas día y finalmente en horas semana entrenamiento.

N= 142	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
ENTRENAMIENTO DÍAS/SEMANA	1,8	1,4	0-5	2,0
ENTRENAMIENTO HORAS/DÍA	1,0	0,8	0-5	5,0
ENTRENAMIENTO HORAS/SEMANA	2,9	3,5	0-20	2

De los 142 sujetos que contestaron a estos ítems, la mayoría (35,92%), entrenan 2 días por semana, con una práctica semanal mayoritaria (34,51%) inferior a 3 horas.



A.1.2. FACTORES DE RIESGO AMBIENTAL PRÁCTICA DEPORTIVA:

En el cuestionario, intentamos conocer las condiciones ambientales de la práctica deportiva, que pueden suponer riesgo de asma inducido por ejercicio.

Cuando analizamos la presencia de CONTAMINACIÓN, en los lugares de entrenamiento, en los 140 sujetos que contestaron a este ítem, nos encontramos lo siguiente:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	99	70,71	99	70,71
<b>SI</b>	41	<b>29,29</b>	140	100,00

En cuanto al POLEN, los 141 sujetos que se pronunciaron sobre este ítem, mostraron lo siguiente:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	129	91,49	129	91,49
<b>SI</b>	12	<b>8,51</b>	141	100,00

El factor POLVO fue escaso, pues analizado los resultados de 142 sujetos, mostró los siguientes resultados:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	140	98,59	140	98,59
<b>SI</b>	2	<b>1,41</b>	142	100,00

En el mismo número de sujetos, el factor AIRE SECO, mostró estos datos:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	119	83,80	119	83,80
<b>SI</b>	23	<b>16,20</b>	142	100,00

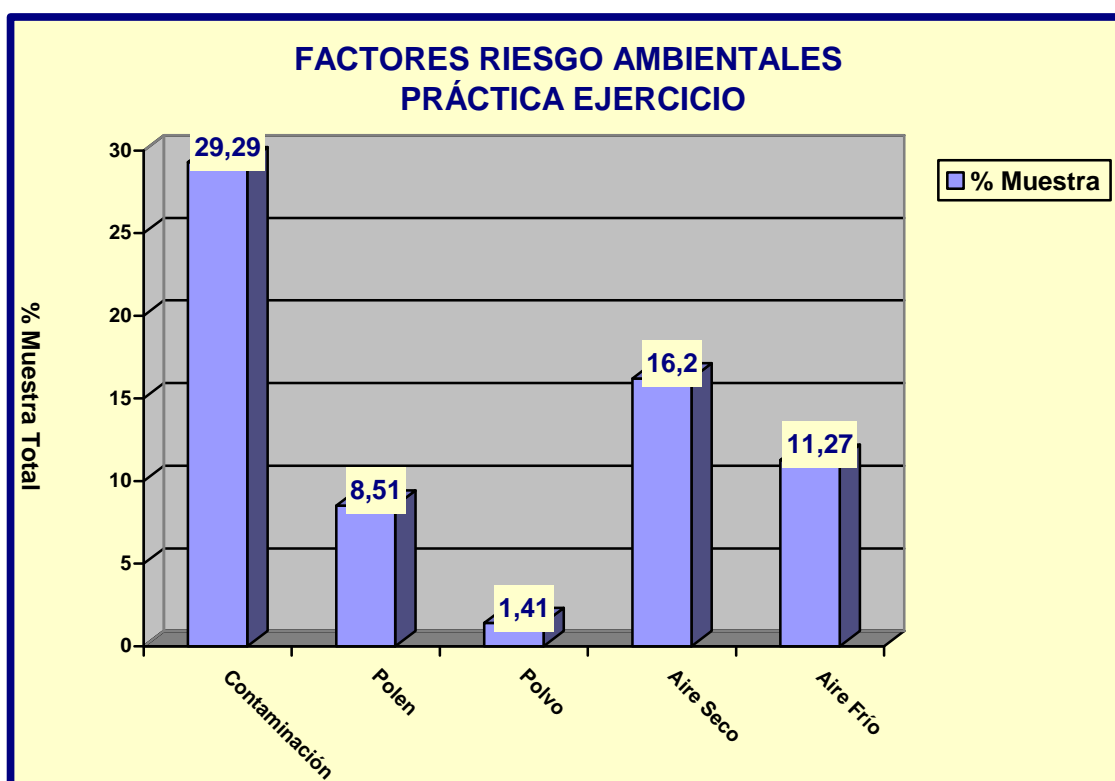
El factor AIRE FRÍO, apareció de la forma siguiente, en 142 sujetos:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	126	88,73	119	88,73
<b>SI</b>	16	<b>11,27</b>	142	100,00

Resumiendo, podemos decir que casi un 30% de los sujetos practican en aire polucionado, a lo que podemos añadir porcentajes menores, en torno al 10-15% que practican en ambiente con polen o con aire frío o seco. Todos ellos factores ambientales que pueden favorecer la presencia de AIE/BIE.

El número de sujetos que relataron practicar en ambientes con polvo y, por tanto, con posibilidad de ácaros, fue muy bajo.

En el siguiente gráfico mostramos, los porcentajes de la muestra total, que presentaron factores de riesgo ambiental a la hora de practicar deporte:



## A.2. DATOS CLÍNICOS:

### A.2.1. FACTORES DE RIESGO CLÍNICO:

Teniendo en cuenta los datos de la literatura, en el cuestionario, incluimos una serie de preguntas que nos orientan sobre el riesgo de padecer AIE.

#### A.2.1.1. MAYORES:

Son circunstancias clínicas que favorecen la posibilidad de AIE/BIE. Dentro de ellos se consideran: tener un diagnóstico previo de asma o asma inducido por ejercicio, ser alérgico ambiental o atópico y utilizar fármacos, especialmente broncodilatadores.

En cuanto a los ANTECEDENTES DE ASMA encontramos lo siguiente:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	124	87,94	124	87,94
<b>SI</b>	17	<b>12,06</b>	141	100,00

La presencia de ALERGIA mostró la siguiente distribución:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	106	75,71	106	75,71
<b>SI</b>	34	<b>24,29</b>	140	100,00

La presencia de ATOPIA fue escasa y apareció con la siguiente distribución:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	138	97,18	138	97,18
<b>SI</b>	4	<b>2,82</b>	142	100,00

Los resultados en nuestra muestra, en cuanto al USO DE FÁRMACOS ANTIALÉRGICOS, fueron los siguientes:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	107	74,83	107	74,83
<b>SI</b>	36	<b>25,17</b>	143	100,00

En cuanto al USO DE FÁRMACOS ANTIALÉRGICOS EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES, los resultados fueron los siguientes:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	120	83,92	120	75,52
<b>SI</b>	23	<b>16,08</b>	143	100,00

El USO DE FÁRMACOS BRONCODILATADORES mostró la siguiente distribución:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	108	75,52	108	75,52
<b>SI</b>	35	<b>24,48</b>	143	100,00

El USO DE CORTICOIDES INHALADOS, alcanzó a nuestra muestra de la siguiente manera:

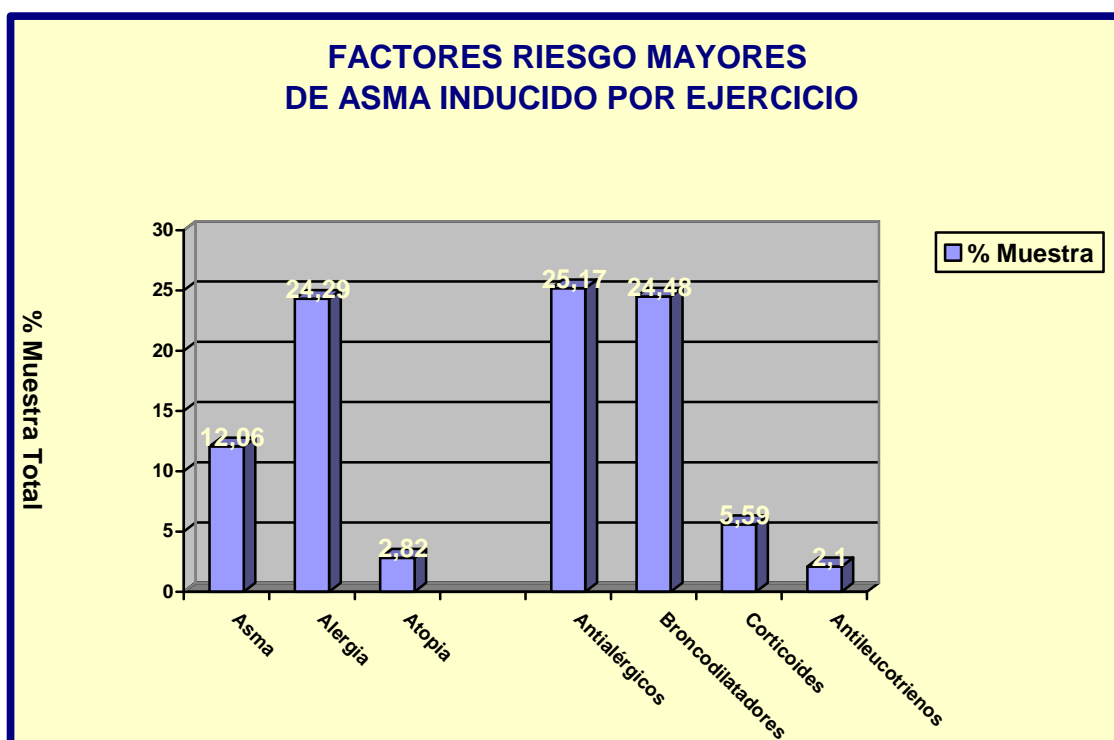
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	135	94,41	135	94,41
<b>SI</b>	8	<b>5,59</b>	143	100,00

La UTILIZACIÓN DE ANTILEUCOTRIENOS, mostró los siguientes datos:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	140	97,90	140	97,90
<b>SI</b>	3	<b>2,10</b>	143	100,00

En el siguiente gráfico mostramos el porcentaje de sujetos pertenecientes al conjunto de la muestra estudiada, que presentan los, considerados, factores de riesgo mayores, de padecer asma inducido por ejercicio.

Hemos elegido el histograma de barras para mostrar los antecedentes de asma, alergia, atopia, y la utilización de fármacos relacionados con el asma.



#### A.2.1.2. MENORES:

Son situaciones clínicas que no siendo tan predictivos como los mayores, pueden contribuir a nuestra sospecha diagnóstica.

Estos factores menores, se relacionan con las vías respiratorias altas, y tienen en común que ocasionan dificultad en la respiración nasal.

Los más importantes son las vegetaciones adenoides, los pólipos nasales, la desviación del septum nasal, la sinusitis, las infecciones de repetición, etc.

La presencia de antecedentes de VEGETACIONES ADENOIDES, se presentó de la siguiente forma:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	125	88,73	119	88,73
<b>SI</b>	17	<b>11,27</b>	142	100,00

Los POLIPOS NASALES aparecieron escasamente, tan solo en un sujeto:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	140	99,29	140	99,29
<b>SI</b>	1	<b>0,71</b>	141	100,00

Con la misma frecuencia apareció la DESVIACIÓN DEL SEPTUM NASAL, que tan solo apareció en un solo sujeto.

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	139	99,29	139	99,29
<b>SI</b>	1	<b>0,71</b>	141	100,00

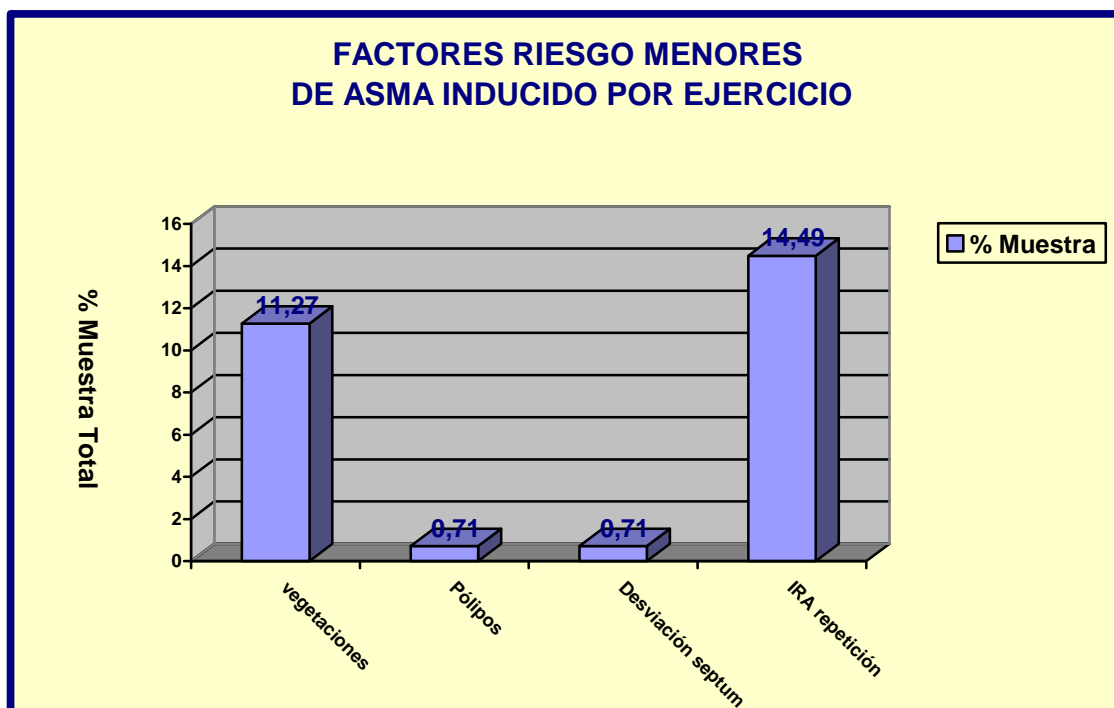


Por último, los antecedentes de INFECCION RESPIRATORIA DE REPETICIÓN, aparecieron con la siguiente distribución.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA ACUMULATIVA	PORCENTAJE ACUMULATIVO
NO	118	85,51	118	85,51
SI	20	14,49	138	100,00

En el siguiente gráfico mostramos el porcentaje de sujetos de la muestra estudiada, que presentan FACTORES DE RIESGO MENORES, de padecer AIE/BIE.

Dentro de los gráficos, elegimos el histograma de barras, para mostrar el porcentaje de sujetos que presentaron antecedentes de vegetaciones adenoides, pólipos nasales, desviación de septum nasal e infecciones respiratorias agudas de repetición (IRA).



A.2.2. SINTOMAS RESPIRATORIOS/ALÉRGICOS:

Aprovechando el cuestionario, de todas las preguntas realizadas seleccionamos y exponemos los siguientes datos que recogen los síntomas respiratorios/alérgicos, tanto pasados como recientes.

La presencia de “**SINTOMAS RESPIRATORIOS**” y específicamente “pitos”, en reposo y/o durante y/o tras ejercicio, son cuestiones fundamentales, pues contribuyen a la sospecha de enfermedad asmática, tanto genérica como en ejercicio. Su aparición en los últimos 12 meses, se considera un marcador de enfermedad reciente o actual.

Analizando las respuestas sobre antecedentes de PITOS EN CUALQUIER MOMENTO, nos encontramos lo siguiente:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	111	77,62	111	77,62
<b>SI</b>	32	<b>22,38</b>	143	100,00

Cuando analizamos los antecedentes de PITOS EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES la distribución se redujo notablemente:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	129	90,21	129	90,21
<b>SI</b>	14	<b>9,79</b>	143	100,00

Comparativamente, en nuestra muestra, los “*antecedentes de pitos en los últimos 12 meses*”, representaron el 9,79%, algo menos de la mitad que el 22,38% de los “*antecedentes de pitos*” encontrados.

Los PITOS RESPIRATORIOS DURANTE EL EJERCICIO EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES, aparecieron en menos casos, con la siguiente distribución:

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA ACUMULATIVA	PORCENTAJE ACUMULATIVO
<b>NO</b>	129	90,21	129	90,21
<b>SI</b>	14	<b>9,79</b>	143	100,00

La presencia de **SÍNTOMAS ALÉRGICOS** tiene, también, gran importancia, pues contribuye a el diagnóstico de alergia/atopia, dos de los principales factores de riesgo de asma y AIE/BIE.

En esta línea, mediante el cuestionario, también se valoró la presencia de SÍNTOMAS DE ALERGIA NASAL EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES, mostrando el siguiente resultado:

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA ACUMULATIVA	PORCENTAJE ACUMULATIVO
<b>NO</b>	107	74,30	108	74,30
<b>SI</b>	37	<b>25,70</b>	144	100,00

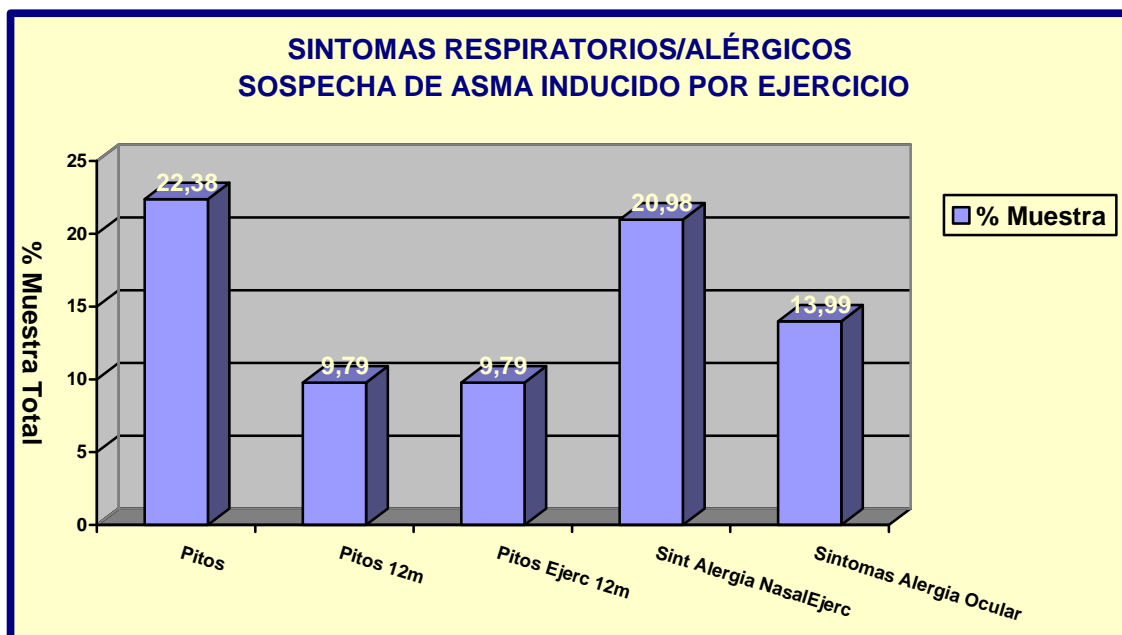
Igualmente se valoró la presencia de SÍNTOMAS DE ALERGIA OCULAR EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES, mostrando el siguiente resultado:

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	117	81,25	117	81,25
<b>SI</b>	27	<b>18,75</b>	144	100,00

En el siguiente cuadro mostramos una visión conjunta y comparativa de estas situaciones.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>ALGUNA VEZ (%)</b>	<b>ULTIMOS 12 MESES (%)</b>
<b>PITOS CUALQUIER MOMENTO</b>	22,38	9,79
<b>PITOS EJERCICIO</b>	****	9,79
<b>SINTOMAS ALERGIA NASAL</b>	****	25,70
<b>SINTOMAS ALERGIA OCULAR</b>	****	18,75

En el siguiente histograma de barras representamos el porcentaje de sujetos, pertenecientes a la muestra estudiada, con síntomas respiratorios:



**B. F<sub>E</sub>NO BASAL:****B.1. FACTORES MODIFICADORES F<sub>E</sub>NO BASAL:**

Tras el cuestionario sobre Factores modificadores de la F<sub>E</sub>NO basal, la mayoría de los sujetos estudiados contestaron negativamente sobre su presencia, existiendo modificadores menores en 8 sujetos que, tan sólo, alcanzaban el 5,48% de la muestra estudiada.

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	138	94,52	138	94,52
<b>SI</b>	8	<b>5,48</b>	146	100,00

**B.2. F<sub>E</sub>NO BASAL MEDIA:**

Los valores medios de la F<sub>E</sub>NO basal, en los participantes del estudio, fue de 26,9 ppb. En el cuadro siguiente mostramos los valores estadísticos descriptivos de este parámetro.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>F<sub>E</sub>NO BASAL (ppb)</b>	<b>26,9</b>	29,7	4,0 – 156,5	14,0

**B.3. F<sub>E</sub>NO BASAL CATEGORIZADA:**

Teniendo en cuenta los datos existentes en la literatura, y tratando de establecer cortes razonables que nos permitiesen categorizar a los pacientes mediante este parámetro, aplicamos cortes de F<sub>E</sub>NO situados en 12, 15, 20 y 25 ppb.

Esto nos permite elaborar categorías de la siguiente manera:

Grupo 12 A (< 12 ppb); Grupo 12 B ( $\geq$  12 ppb)

Grupo 15 A (< 15 ppb); Grupo 15 B ( $\geq$  15 ppb)

Grupo 20 A (< 20 ppb); Grupo 20 B ( $\geq$  20 ppb)

Grupo 25 A (< 25 ppb); Grupo 25 B ( $\geq$  25 ppb)

La distribución aplicando estos criterios de categorización fue la siguiente:

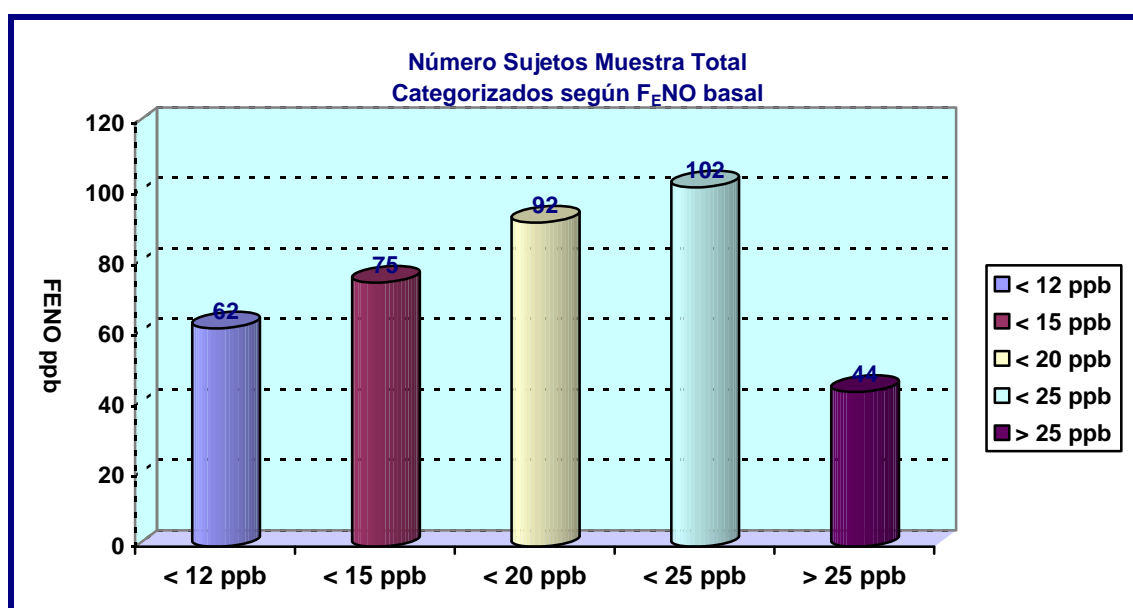
<b>F<sub>E</sub>NO ppb</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>&lt;12</b>	62	<b>42,47</b>	62	42,47
<b><math>\geq</math>12</b>	84	<b>57,53</b>	146	100,00

<b>F<sub>E</sub>NO ppb</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>&lt;15</b>	75	<b>51,36</b>	75	51,36
<b><math>\geq</math>15</b>	71	<b>48,64</b>	146	100,00

<b>F<sub>E</sub>NO ppb</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>&lt;20</b>	92	<b>63,01</b>	92	63,01
<b>≥20</b>	54	<b>36,99</b>	146	100,00

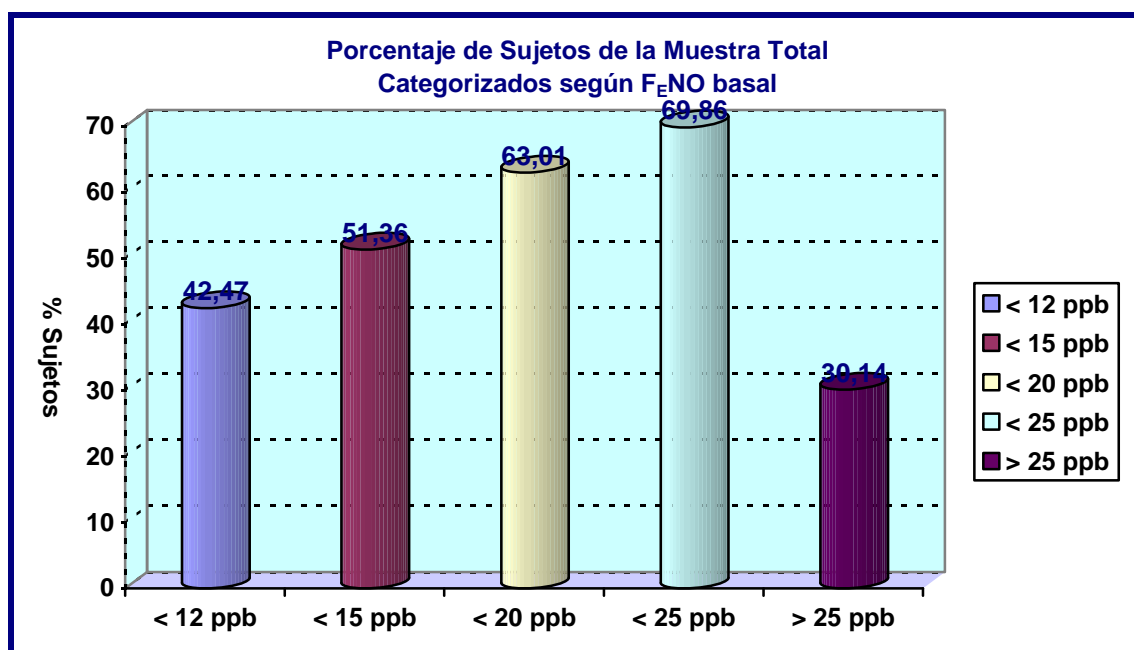
<b>F<sub>E</sub>NO ppb</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>&lt;25</b>	102	<b>69,86</b>	102	69,86
<b>≥25</b>	44	<b>30,14</b>	146	100,00

A continuación representamos gráficamente el número de sujetos pertenecientes a cada grupo de los establecidos, en función de los valores de F<sub>E</sub>NO basal.





En el siguiente gráfico representamos los porcentajes de la muestra total, que componen los grupos establecidos, en función de los valores de  $F_{E}NO$  basal.



### C. ESPIROMETRÍA BASAL:

#### C.1. PARÁMETROS ESPIROMÉTRICOS:

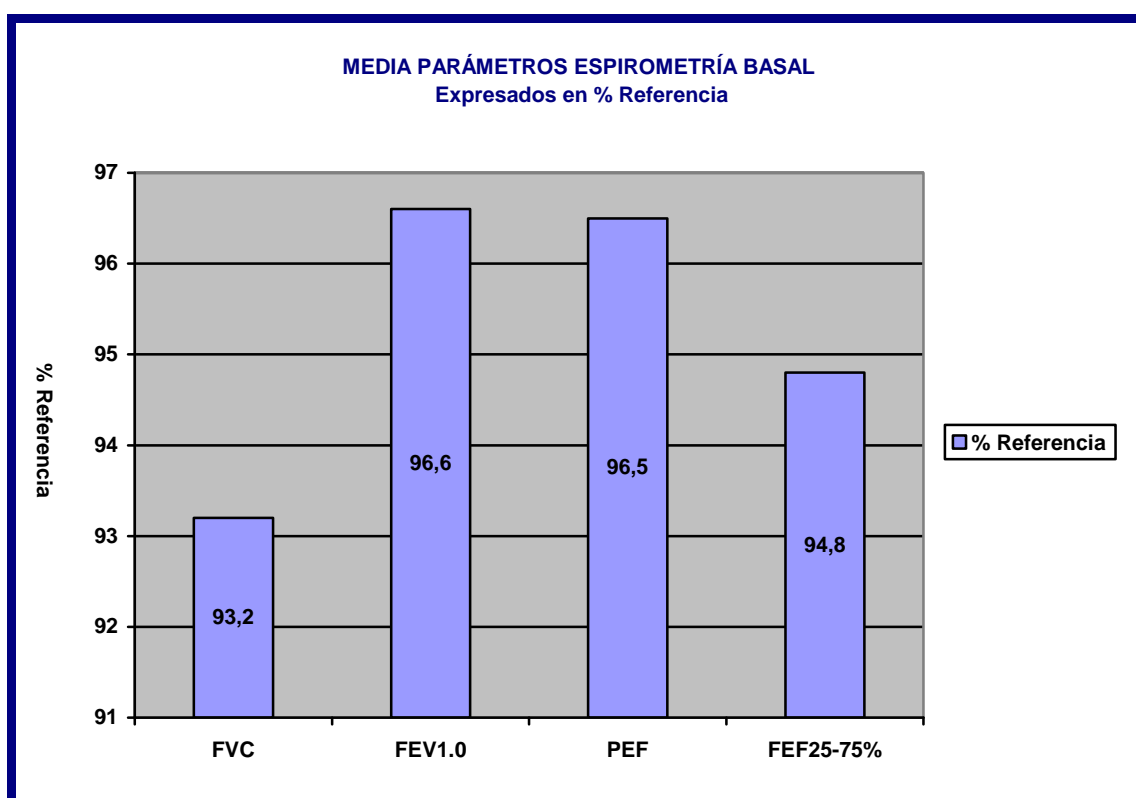
Los valores de la *Espirometría Basal* mostraron los siguientes resultados en el conjunto de la *muestra total* estudiada.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>FVC (L)</b>	3,5	0,7	1,8 – 6,0	3,4
<b>FVC (% referencia)</b>	93,2	11,3	67,9 – 129,2	92,7
<b>FEV<sub>1.0</sub> (L)</b>	3,1	0,6	1,7 – 5,0	3,0
<b>FEV<sub>1.0</sub> (% referencia)</b>	96,6	11,7	64,3 -127,1	97,3
<b>PEF (L/seg)</b>	6,2	1,1	4,1 – 10,3	6,1
<b>PEF (% referencia)</b>	96,5	13,1	68,1 – 141,1	94,8
<b>FEF<sub>25-75%</sub> (L/seg)</b>	3,6	1,0	1,7 – 6,9	3,7
<b>FEF<sub>25-75%</sub> (% referencia)</b>	94,8	21,9	50,3 – 162,7	94,5

En los resultados estadísticos, que aparecen más adelante, mostramos los resultados de la espirometría basal en los diferentes subgrupos creados (Hiperreactividad aislada, Alergia activa, Alergia total, Asma activa, Asma total y Asma inducidos por ejercicio).

Todos los porcentajes obtenidos, son el fruto de relacionar cada parámetro con el valor de referencia correspondiente.

A continuación representamos gráficamente los porcentajes medios de cada parámetro espirométrico basal, en el conjunto de la muestra estudiada.



**D. TEST DE CARRERA LIBRE:**

Una vez obtenidos los datos basales de  $F_{E}NO$  y función respiratoria, los sujetos fueron preparados para el test de carrera libre. En él se determinó la FC basal, se monitorizó la FC durante el esfuerzo, y se obtuvieron los valores submáximos y máximos de la misma, que nos indican la intensidad de carrera durante el test.

**D.1. FRECUENCIA CARDÍACA:**

En el cuadro siguiente mostramos los valores medios de la  $FC_{\text{basal}}$ ,  $FC_{\text{máxima}}$  obtenida y % de ésta, en relación a la  $FC_{\text{máxima teórica}}$  de los sujetos de la muestra.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b><math>FC_{\text{basal}}</math></b>	101,3	16,0	64 - 154	100
<b><math>FC_{\text{máxima}}</math> ALCANZADA</b>	201,3	7,2	180 - 217	201
<b>% <math>FC_{\text{máxima teórica}}</math></b>	97,0	3,5	86,5 – 105,3	97,1

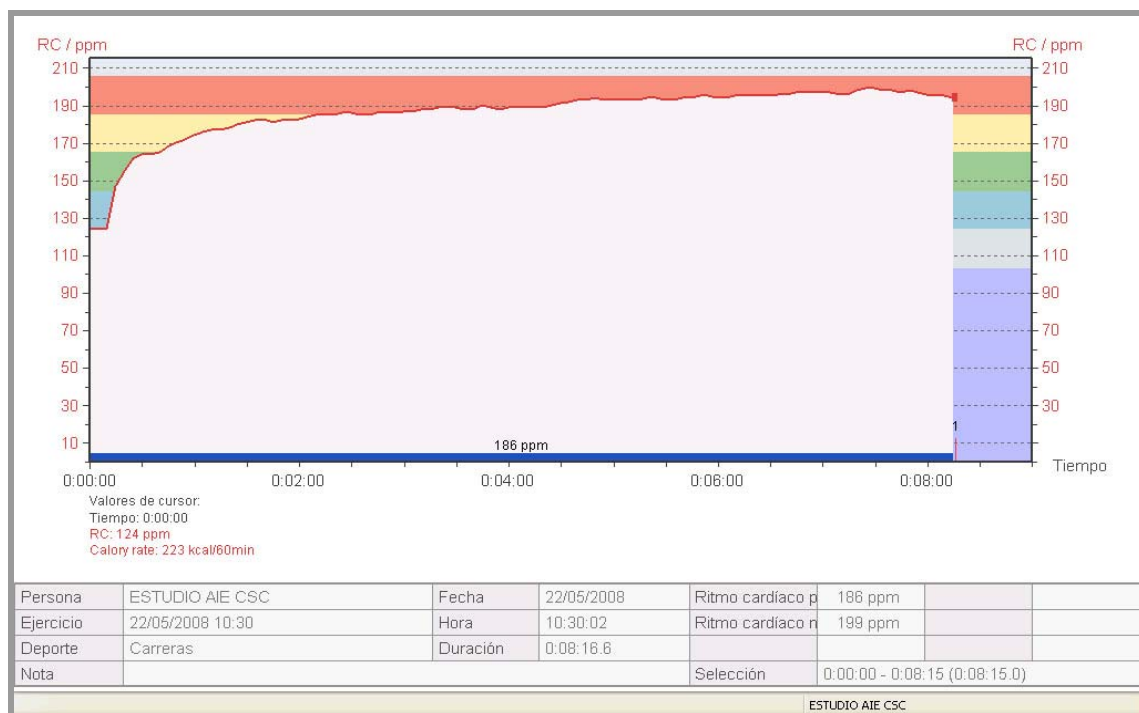
**D.2. SISTEMAS DE REGISTRO GRÁFICO:**

A continuación mostramos los diferentes sistemas de registro que nos proporciona el sistema empleado.

Existe un REGISTRO NUMÉRICO, que nos permite visualizar cualquiera de las frecuencias cardíacas obtenidas cada 5 segundos durante el esfuerzo.

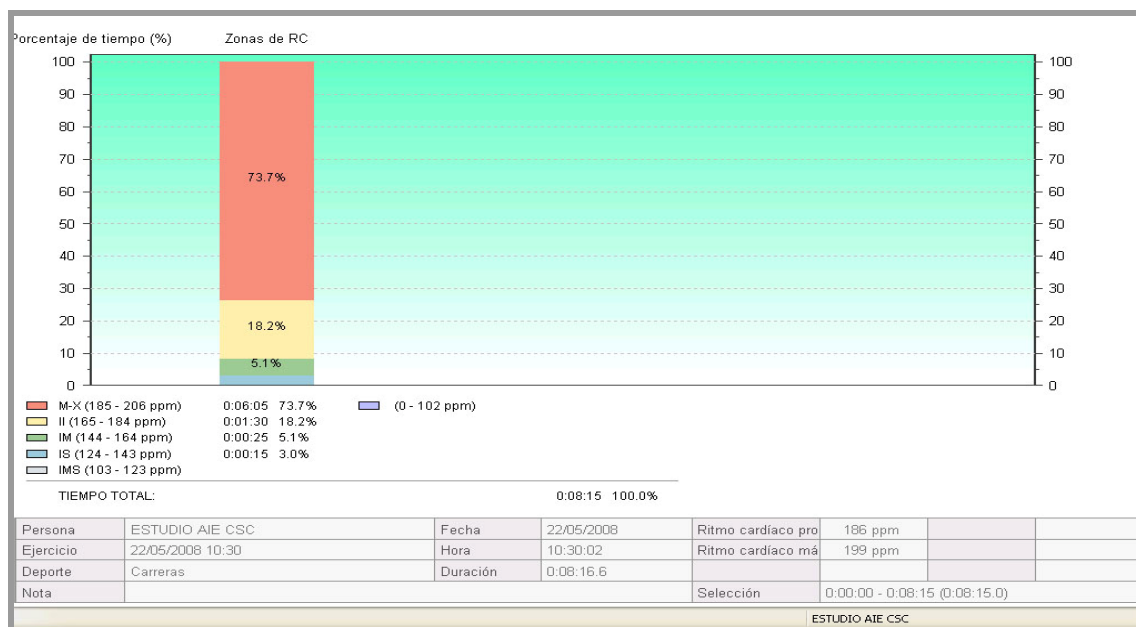
[illegible]

También existe una gráfica o CURVA DE FRECUENCIA CARDÍACA, en la que apreciamos una fase incremental y otra de estabilidad. Esta última debe mantenerse durante 6-8 minutos, a una intensidad suficiente ( $> 85\%$  de la  $FC_{\text{máxima}}$ ), para conseguir que la prueba sea válida, generando hiperventilación suficiente y provocación.

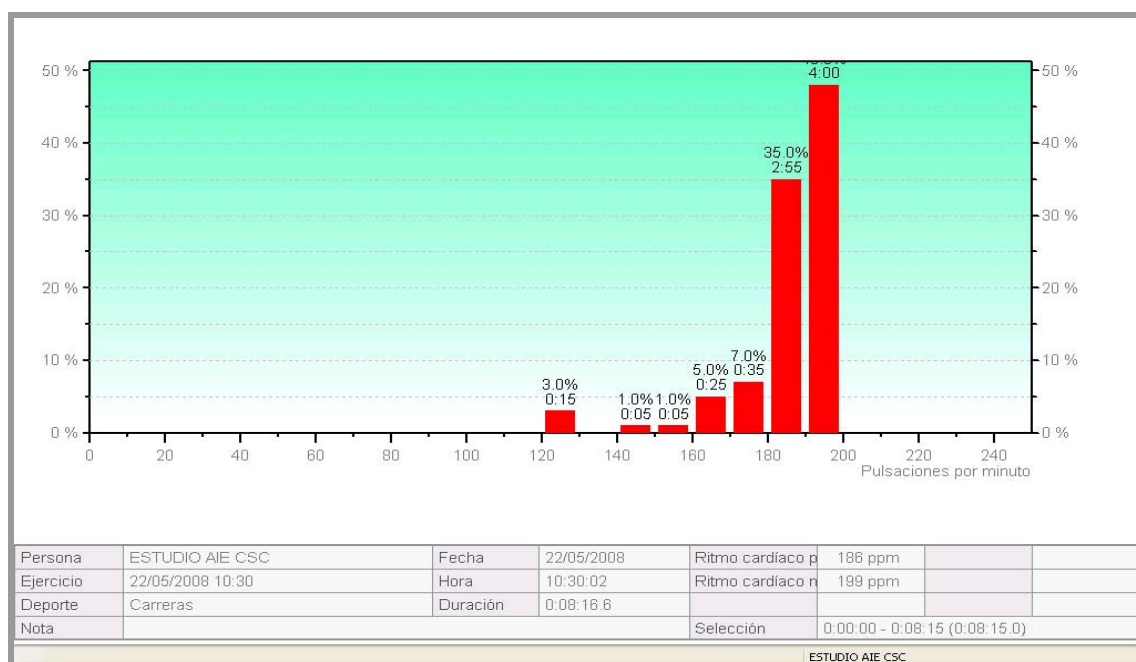


En la tercera representación, mostramos la DISTRIBUCIÓN POR TIEMPOS DE LA FC. Tras delimitar zonas de FC se muestran los tiempos para cada una de ellas.

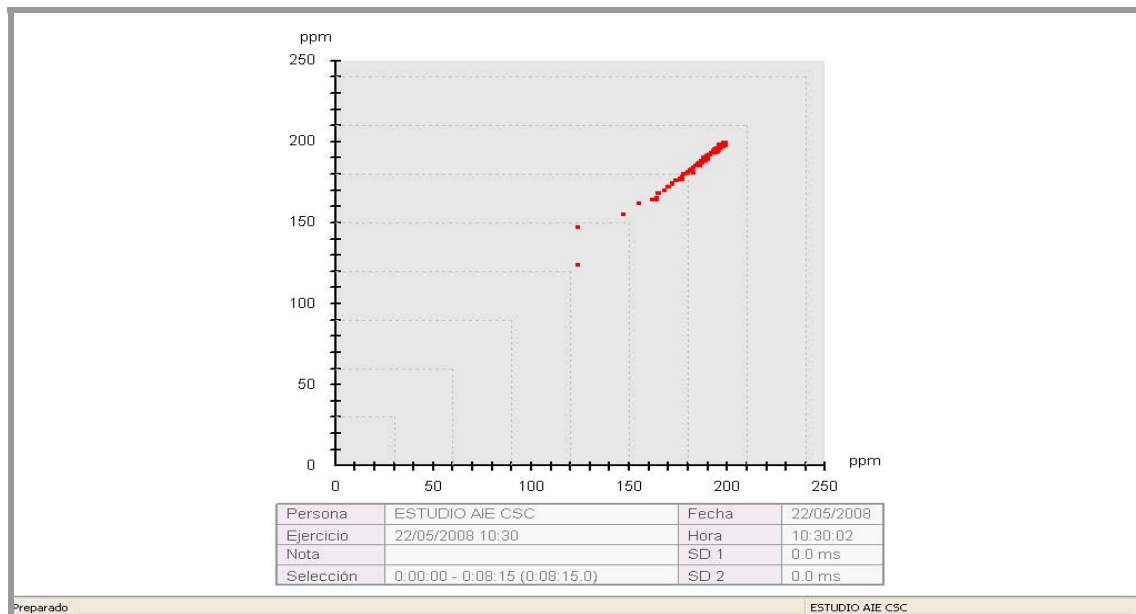
Nosotros ajustamos el dispositivo POLAR, creando la zona superior/roja, para valores  $\geq$  al 90%, la zona amarilla, valores  $\geq$  80%, y las zonas verde y azul, con porcentajes  $<$  80%, por tanto zonas de baja intensidad para el objetivo de provocación.



En la gráfica siguiente aparece la misma distribución con un dato importante: el tiempo al que el sujeto mantiene una zona de la FC.



En la última representación gráfica mostramos el gráfico de dispersión de la FC, que indica la regularidad con la que se realizó la prueba de provocación con ejercicio.



Con estas posibilidades, podemos apreciar si la prueba realizada cumple los criterios de intensidad que se establecen en los protocolos de test de carrera libre.

En el caso del **ejemplo** utilizado, observamos como el sujeto, realizó un test de carrera libre con una duración de la carrera de 8 minutos 16 segundos.

El sujeto inició la carrera con una FC basal de 124 lpm, alcanzando una FC<sub>máxima</sub> de 199 lpm, equivalente al 96,6% de su FC<sub>máxima</sub> teórica.

En el transcurso del test, el sujeto eleva su FC, en una fase rápida o de enganche, alcanza la zona amarilla ( $\geq 80\%$  FC<sub>máxima</sub>) en menos de 1 minuto, y se sitúa en la zona roja ( $\geq 90\%$  FC<sub>máxima</sub>), en 2 minutos.

El sujeto continua en una fase de estabilización, con valores de FC por encima del 90%, finalizando la prueba, en el minuto 8:16 con una FC de 199 lpm, que como ya hemos expuesto representa el 96,6% de la FC<sub>máxima</sub> teórica.

El análisis pormenorizado, nos permite objetivar, que durante el transcurso de la prueba, el sujeto mantuvo  $FC \geq 90\%$  durante 4:00 minutos, representando el 49% del tiempo de esfuerzo, y  $FC \geq 80\%$  durante 2:55 + 4:00 = 6:55 minutos, representando el 35 + 49 = 84% del tiempo de carrera libre.

E. **ESPIROMETRÍA POST-ESFUERZO:**

Finalizado el esfuerzo, durante los primeros 15 minutos de recuperación, se procede a la determinación secuencial de: los valores espirométricos y de la F<sub>E</sub>NO.

E.1. **VALORES ESPIROMÉTRICOS POST-ESFUERZO:**Minuto “Post-0” Recuperación.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>FVC post-0</b>	<b>3,2</b>	0,7	0,8 – 5,5	3,0
<b>FEV<sub>1.0</sub> post-0</b>	<b>2,8</b>	0,6	0,8 – 4,9	2,8
<b>PEF post-0</b>	<b>5,8</b>	1,2	2,2 – 9,5	5,8
<b>FEF<sub>25-75%</sub> post-0</b>	<b>3,7</b>	1,2	0,8 – 7,06	3,5

Minuto “Post-5” Recuperación.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>FVC post-5</b>	<b>3,43</b>	0,7	1,8 – 5,9	3,3
<b>FEV<sub>1.0</sub> post-5</b>	<b>2,9</b>	0,6	1,1 – 4,9	2,8
<b>PEF post-5</b>	<b>5,6</b>	1,2	2,3 – 9,1	5,6
<b>FEF<sub>25-75%</sub> post-5</b>	<b>3,2</b>	1,1	0,6 – 6,5	6,9



Minuto “Post-10” Recuperación.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>FVC post-10</b>	<b>3,4</b>	0,7	1,7 – 6,2	3,3
<b>FEV<sub>1.0</sub> post-10</b>	<b>2,9</b>	0,6	1,3 – 4,9	2,9
<b>PEF post-10</b>	<b>5,7</b>	1,3	2,2 – 9,6	5,8
<b>FEF<sub>25-75%</sub> post-10</b>	<b>3,2</b>	1,1	0,7 – 6,8	3,1

Minuto “Post-15” Recuperación.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>FVC post-15</b>	<b>3,5</b>	0,7	1,7 – 6,0	3,4
<b>FEV<sub>1.0</sub> post-15</b>	<b>3,0</b>	0,6	1,4 – 4,8	2,9
<b>PEF post-15</b>	<b>5,8</b>	1,2	2,3 – 9,3	5,7
<b>FEF<sub>25-75%</sub> post-15</b>	<b>3,3</b>	1,1	0,7 – 7,0	3,3

Una vez obtenidos los datos espirométricos post-ejercicio, se comparan con los de reposo, calculando el porcentaje de cambio o variación, dato que nos permitirá categorizar a los sujetos según esta respuesta, en HRB o no HRB al ejercicio.

A continuación mostramos los cambios porcentuales que sufrió el FEV<sub>1.0</sub>, por considerarlo el parámetro más utilizado, a tal fin, en la mayor parte de los estudios y guías de práctica clínica.

**E.2. CAMBIOS ESPIROMÉTRICOS POST-EJERCICIO:**Media Cambios % FEV<sub>1.0</sub> “Tras Ejercicio”

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>FEV<sub>1.0</sub> post-0</b>	<b>-8,9</b>	11,2	(-76,2) - (10,4)	-6,9
<b>FEV<sub>1.0</sub> post-5</b>	<b>-6,1</b>	9,5	(-53,4) - (17,9)	-3,7
<b>FEV<sub>1.0</sub> post-10</b>	<b>-5,7</b>	8,6	(-47,0) - (11,6)	-4,2
<b>FEV<sub>1.0</sub> post-15</b>	<b>-4,6</b>	8,8	(-45,5) - (19,1)	-3,0

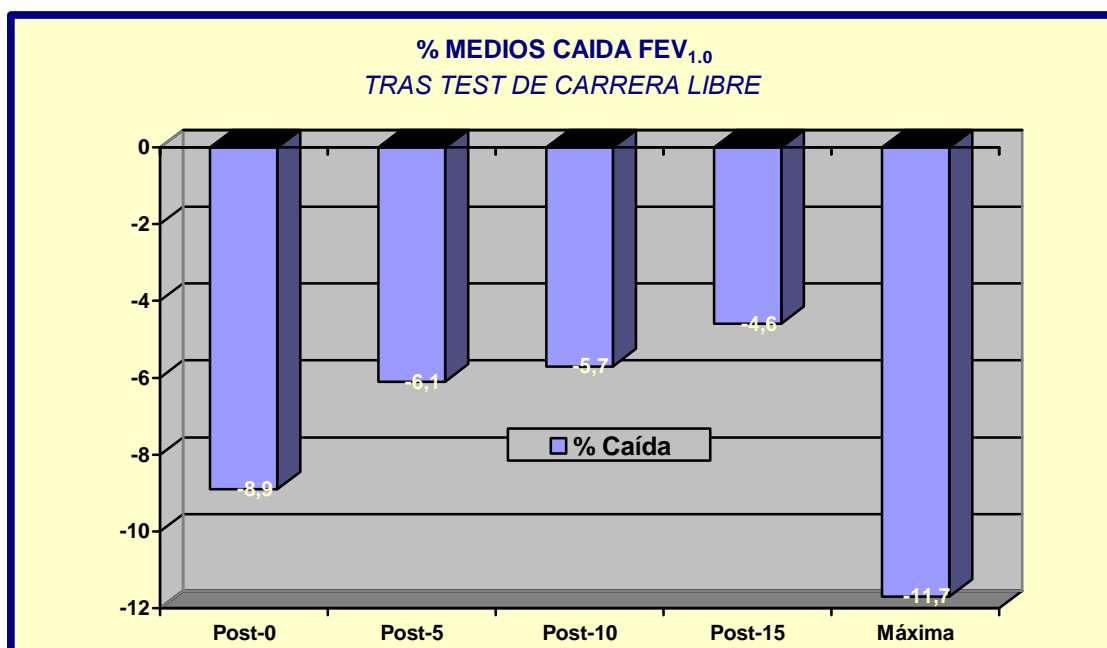
Máximo Cambio % FEV<sub>1.0</sub> “Tras Ejercicio”:

En este parámetro, el FEV<sub>1.0</sub>, por su gran utilización, incluimos, también, los valores porcentuales medios, de la máxima caída en cualquiera de los momentos valorados de la recuperación tras el test de carrera libre.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>↓FEV<sub>1.0</sub> máximo</b>	<b>-11,7</b>	11,3	(-76,2) - (10,40)	-8,90

A continuación, mostramos una representación gráfica del comportamiento del FEV<sub>1.0</sub> en los primeros minutos de recuperación, en la MUESTRA TOTAL.

En el histograma de barras, representamos las caídas porcentuales medias en los minutos 0, 5, 10 y 15 de la recuperación, y el porcentaje de la máxima caída del FEV<sub>1.0</sub>.



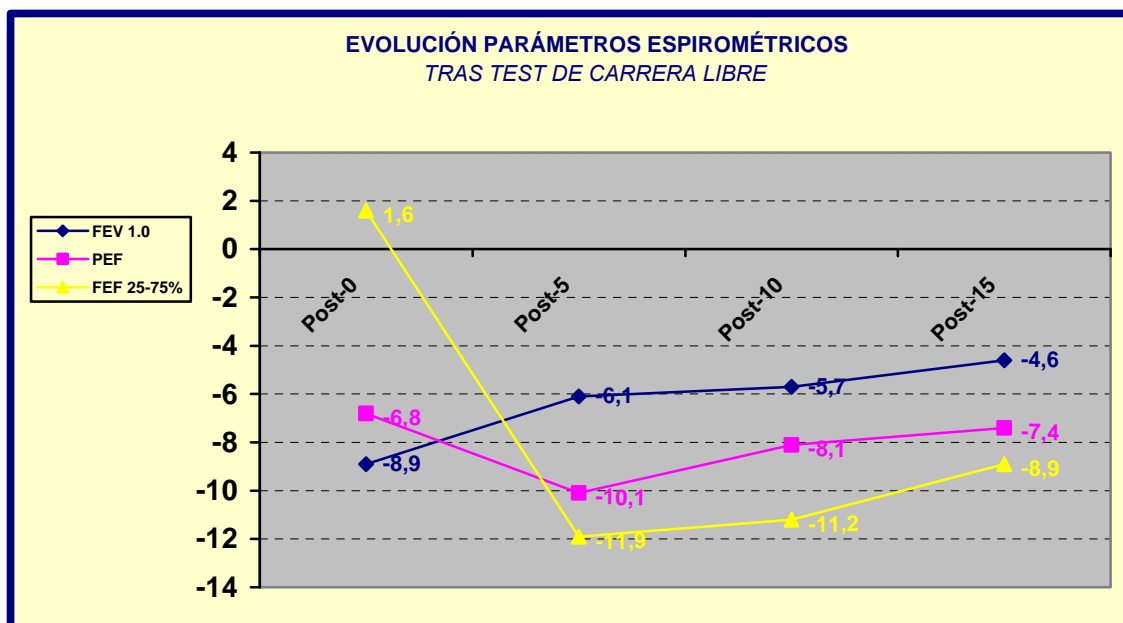
#### Media Cambios % PEF “Tras Ejercicio”

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>PEF post-0</b>	<b>-6,8</b>	11,9	(-60,2) - (25,7)	-5,8
<b>PEF post-5</b>	<b>-10,1</b>	13,3	(-50,5) - (24,7)	-9,6
<b>PEF post-10</b>	<b>-8,1</b>	12,7	(-59,4) - (24,2)	-7,4
<b>PEF post-15</b>	<b>-7,4</b>	12,5	(-54,8) - (25,3)	-6,5

Media Cambios % FEF<sub>25-75%</sub> “Tras Ejercicio”

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>FEF<sub>25-75%</sub> post-0</b>	<b>1,6</b>	20,6	(-77,3) - (68,4)	3,5
<b>FEF<sub>25-75%</sub> post-5</b>	<b>-11,9</b>	17,0	(-73,7) - (16,7)	-7,3
<b>FEF<sub>25-75%</sub> post-10</b>	<b>-11,2</b>	18,3	(-69,3) - (57,6)	-9,8
<b>FEF<sub>25-75%</sub> post-15</b>	<b>-8,9</b>	17,5	(-70,2) - (44,6)	-6,7

A continuación mostramos una visión gráfica de la evolución de los valores medios de caída de estos parámetros espirométricos, durante la fase de recuperación del test de carrera libre, en el conjunto de la MUESTRA TOTAL estudiada:



Los valores mostrados representan el porcentaje medio de caída de cada parámetro comparándolo con su valor en reposo, pre-test de carrera libre.



**F. F<sub>E</sub>NO POST-ESFUERZO:****F.1. F<sub>E</sub>NO POST-EJERCICIO (ppb):****Minuto “Post-0” Recuperación:**

En el estudio piloto realizado, observamos claramente la imposibilidad de obtener este parámetro en el “minuto post-0”, pues la intensidad del esfuerzo genera tal demanda ventilatoria, que impide una espiración suficientemente prolongada, necesaria para el procedimiento de la determinación de la F<sub>E</sub>NO. Por este motivo, no presentamos los valores de F<sub>E</sub>NO hasta el minuto “post-5” de la recuperación.

**Minuto “Post-5” Recuperación:**

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>F<sub>E</sub>NO post-5</b>	<b>19,7</b>	22,1	1,7 – 113,9	10,7

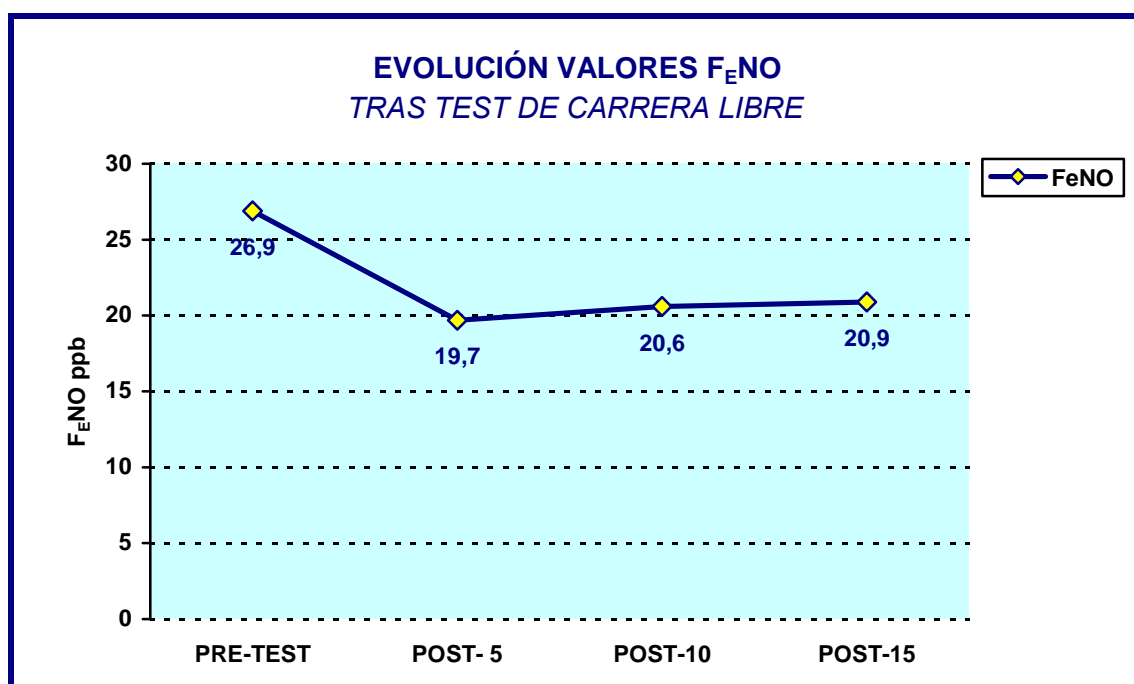
**Minuto “Post-10” Recuperación:**

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>F<sub>E</sub>NO post-10</b>	<b>20,6</b>	22,1	2,5 -109,5	11,7

Minuto “Post-15” Recuperación:

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>F<sub>E</sub>NO post-15</b>	<b>20,9</b>	<b>22,3</b>	<b>2,8 -110,5</b>	<b>11,5</b>

En la siguiente gráfica dibujamos la curva evolutiva que resultó de los distintos valores de F<sub>E</sub>NO, obtenidos en la situación basal/reposo y en los primeros 15 minutos de la recuperación del test de carrera libre.

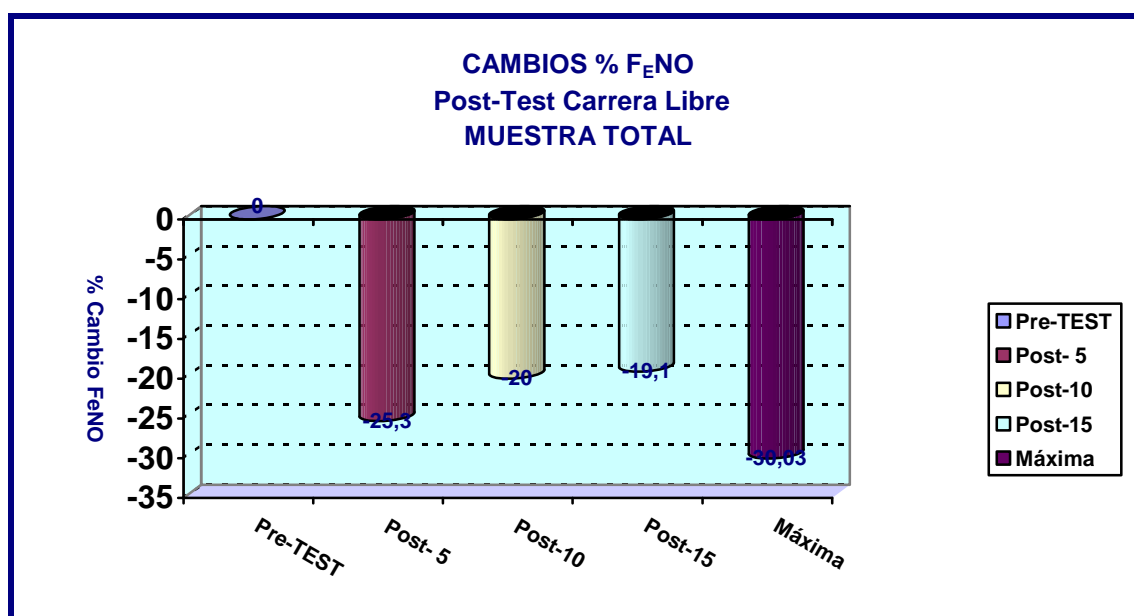


## F.2. CAMBIOS $F_{E}NO$ “POST-EJERCICIO” (Porcentaje de $F_{E}NO$ basal).

Una vez obtenidos los resultados de reposo y post-esfuerzo, estudiamos los cambios porcentuales que sufrió la  $F_{E}NO$  en estos primeros minutos de recuperación.

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
$F_{E}NO$ post-5	-25,30	31,79	(-67,3) - (255,0)	-29,15
$F_{E}NO$ post-10	-20,00	27,42	(-57,1) - (225,0)	-24,62
$F_{E}NO$ post-15	-19,10	25,21	(-60,8) - (172,5)	-21,78
↑↓ $F_{E}NO$ max.	-30,05	24,12	(-67,3) – (172,5)	-31,65

En el histograma siguiente representamos gráficamente dichos cambios porcentuales:







## 2. RESULTADOS DESCRIPTIVOS EN LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:

### A. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:

Con los datos obtenidos en el cuestionario, en la espirometría y en el test de carrera libre, aplicamos definiciones y criterios diagnósticos vigentes en la literatura, creando diferentes GRUPOS dentro de la muestra total.

G.1. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL AISLADA: sujetos que mostraron una caída del  $FEV_{1.0} \geq 10\%$  tras el test de provocación con carrera libre, que contestaron negativamente a las preguntas: ¿pitos y pitos con ejercicio en cualquier momento y en los últimos 12 meses?

G.2. ALERGIA ACTIVA/ACTUAL: sujetos que contestaron positivamente a las preguntas 2.2 y 2.3 del cuestionario, ¿síntomas de alergia en los últimos 12 meses?

G.3. ALERGIA TOTAL: sujetos que contestaron positivamente a las mismas preguntas 2.2 y 2.3 del cuestionario, y sujetos que contestaron positivamente a la pregunta 2.6, ¿antecedente de alergia?

G.4. ASMA ACTIVA: sujetos que teniendo HRB demostrada en el test de provocación con carrera libre, contestaron positivamente a cualquiera de las preguntas 1.2 y 1.7 ¿pitos y pitos relacionados con el ejercicio en los últimos 12 meses?

G.5. ASMA TOTAL: conjunto de sujetos que, teniendo demostrada HRB en el test de provocación con ejercicio, contestaron positivamente a las mismas preguntas 1.2 y 1.7 del cuestionario, y sujetos que contestaron positivamente a la pregunta 1.6 del cuestionario, ¿antecedente de asma en cualquier ocasión?

G.6. ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO: todos los sujetos que teniendo HRB, en el test de provocación con carrera libre, mostraron pitos respiratorios, específicamente relacionados con el ejercicio y/o la recuperación del mismo, en los últimos 12 meses.

## **B. DISTRIBUCIÓN GRUPOS DE LA MUESTRA:**

A continuación exponemos los datos descriptivos correspondientes a cada grupo:

### **G.1. HIPERREACTIVIDAD AISLADA:**

<b>HRB aislada</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	103	70,55	103	70,55
<b>SI</b>	43	<b>29,45</b>	146	100,00

### **G.2. ALERGIA ACTIVA:**

<b>ALERGIA Activa</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	118	81,94	118	81,94
<b>SI</b>	26	<b>18,06</b>	144	100,00

G.3. ALERGIA TOTAL:

<b>ALERGIA Total</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	108	73,97	108	73,97
<b>SI</b>	38	<b>26,03</b>	146	100,00

G.4. ASMA ACTIVA:

<b>ASMA Activa</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	135	92,47	135	92,47
<b>SI</b>	11	<b>7,53</b>	146	100,00

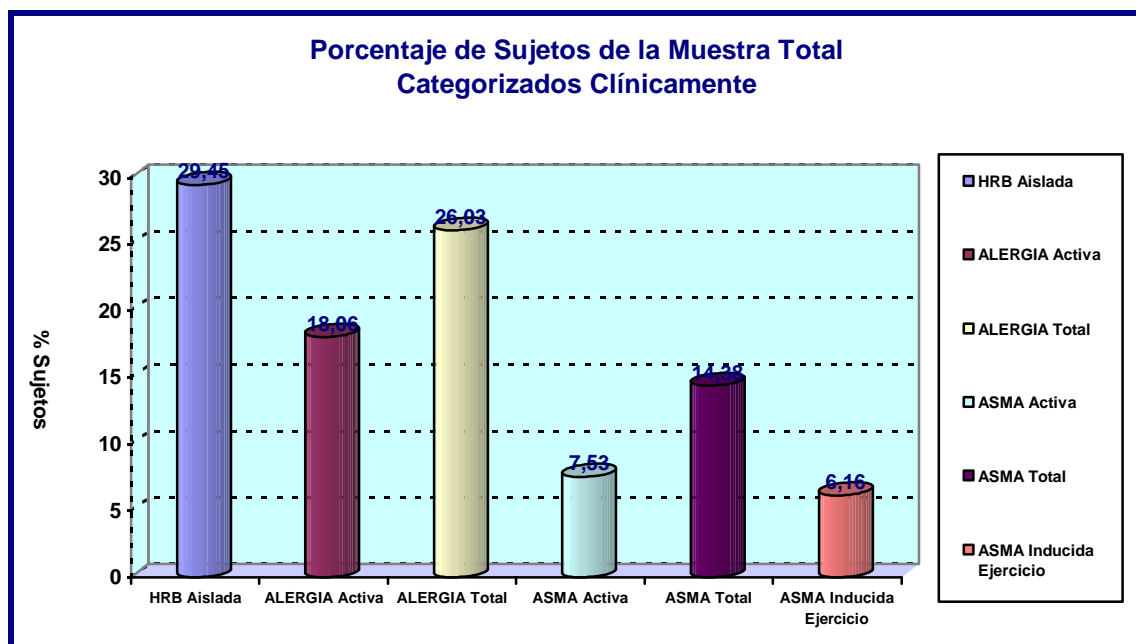
G.5. ASMA TOTAL:

<b>ASMA Total</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>FRECUENCIA ACUMULATIVA</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULATIVO</b>
<b>NO</b>	125	85,62	125	85,62
<b>SI</b>	21	<b>14,38</b>	146	100,00

G.6. ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO:

AIE/BIE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA ACUMULATIVA	PORCENTAJE ACUMULATIVO
NO	137	93,84	137	93,84
SI	9	6,16	146	100,00

A continuación representamos gráficamente la distribución de nuestra muestra en función de los GRUPOS establecidos.



**C. F<sub>E</sub>NO BASAL EN LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:**

A continuación mostramos los datos medios de la F<sub>E</sub>NO basal para cada uno de los grupos.

**G.1. HRB AISLADA:**

N = 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	n	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>NO</b>	103	27,59	31,42	4,00-156,50	15,00
<b>SI</b>	43	25,22	25,46	4,00-95,40	12,60

**G.2. ALERGIA ACTIVA:**

N = 144 ( 78 ♂; 66 ♀)	n	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>NO</b>	118	20,70	21,35	4,00-109,60	12,75
<b>SI</b>	26	56,31	43,42	9,00-156,50	41,80

**G.3. ALERGIA TOTAL:**

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	n	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>NO</b>	108	19,16	19,77	4,00-109,60	11,75
<b>SI</b>	38	48,88	40,75	6,60-156,50	40,20

G.4. ASMA ACTIVA:

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	n	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>NO</b>	135	22,48	22,57	4,00-118,70	13,70
<b>SI</b>	11	<b>81,08</b>	49,90	10,80-156,50	83,20

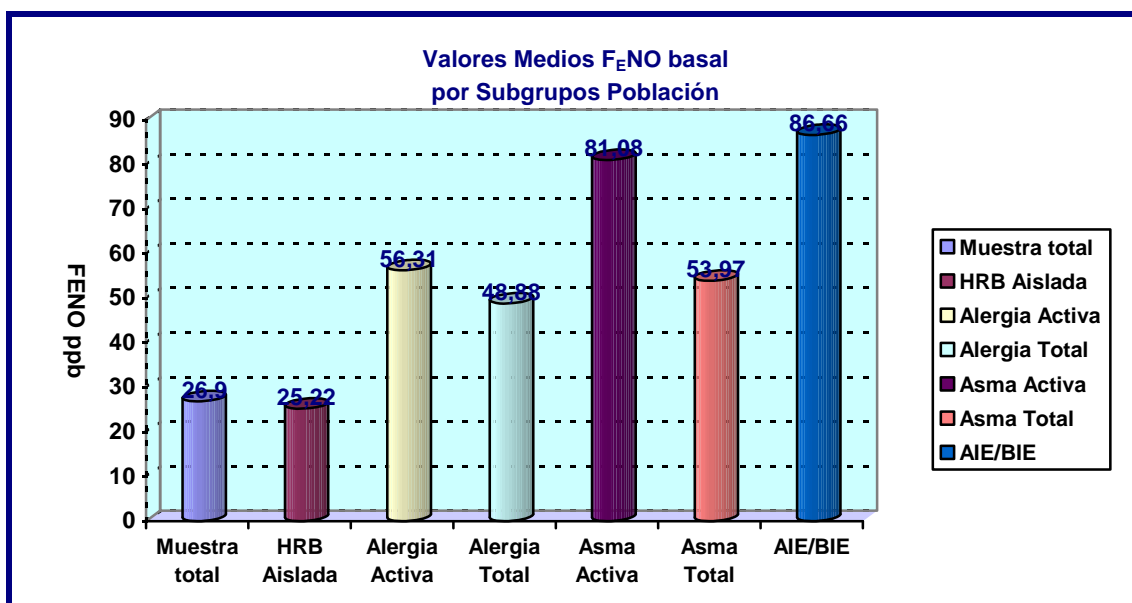
G.5. ASMA TOTAL:

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	n	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>NO</b>	125	22,34	22,97	4,00-118,70	12,90
<b>SI</b>	21	<b>53,97</b>	47,26	6,20-156,50	39,90

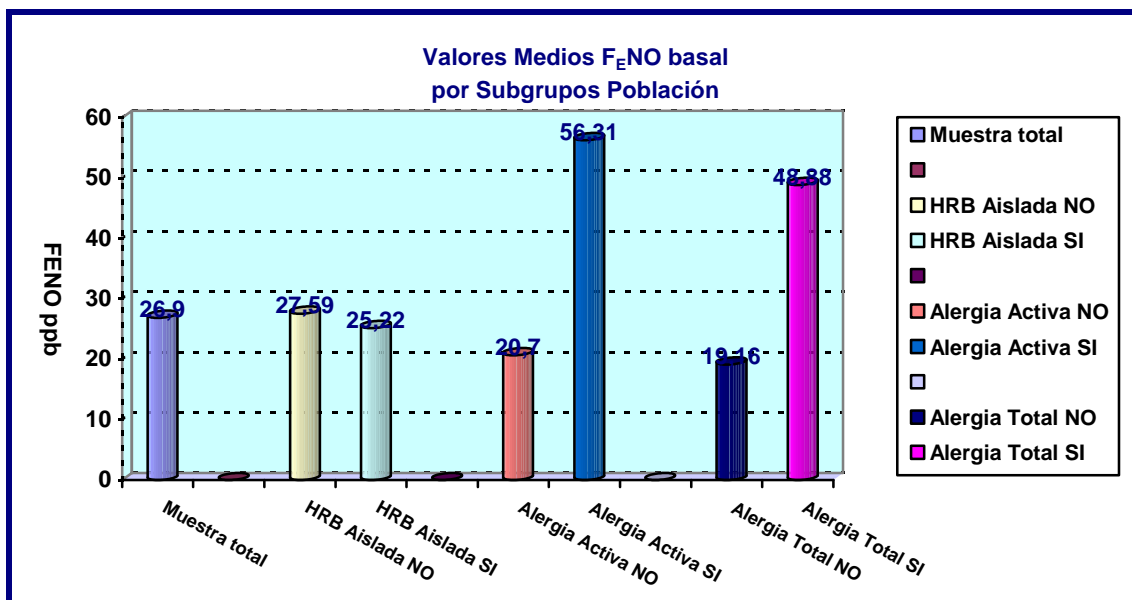
G.6. ASMA INDUCIDA EJERCICIO:

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	n	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>NO</b>	137	22,97	23,00	4,00-118,70	13,80
<b>SI</b>	9	<b>86,66</b>	52,30	10,80-156,50	85,40

A continuación mostramos una representación gráfica de la  $F_{E}NO$  basal media en los grupos establecidos. También incluimos el valor del conjunto de la muestra.

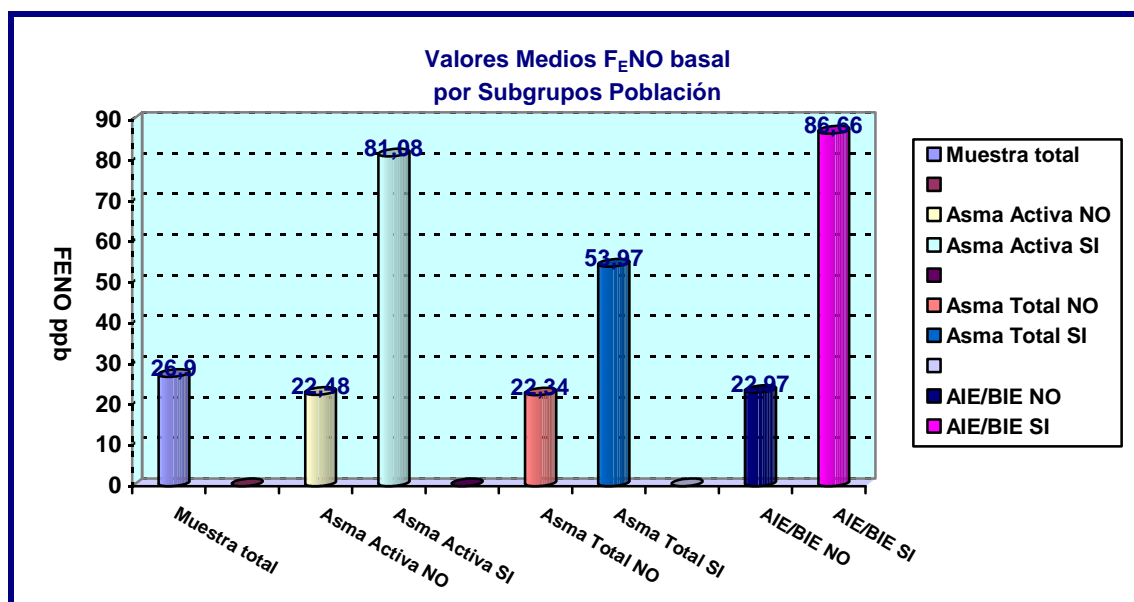


A continuación mostramos el comparativo de los datos de  $F_{E}NO$  basal de los sujetos pertenecientes o no a los grupos de HRB, Alergia Activa y Alergia Total.





En la siguiente imagen gráfica representamos el comparativo de las cifras medias de  $F_{E}NO$  basal en los sujetos que pertenecen o no a los grupos de Asma Activa, Asma Total y AIE/BIE.

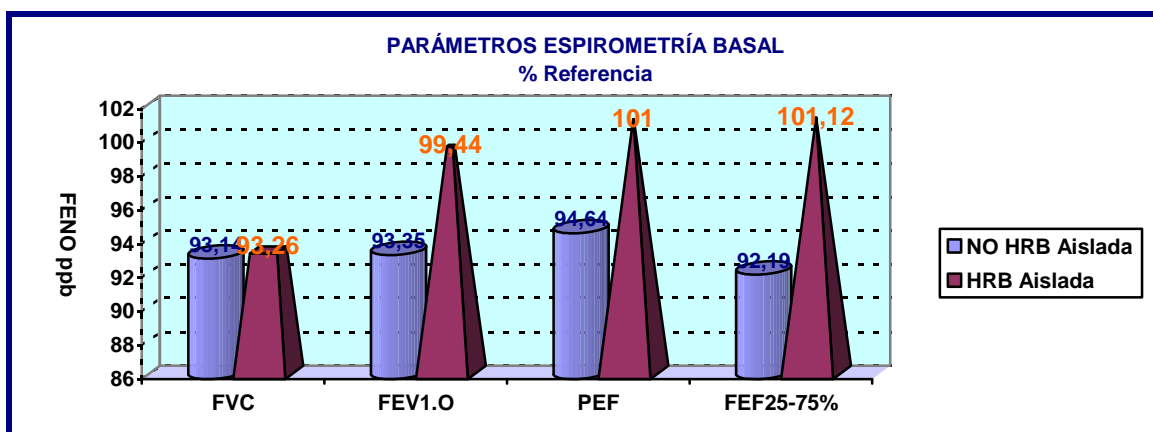


**D. ESPIROMETRÍA BASAL EN LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:**

A continuación, mostramos la media, desviación estándar y rango, de los “% de referencia”, de los principales *datos espirométricos* en los diferentes grupos definidos dentro de la muestra total.

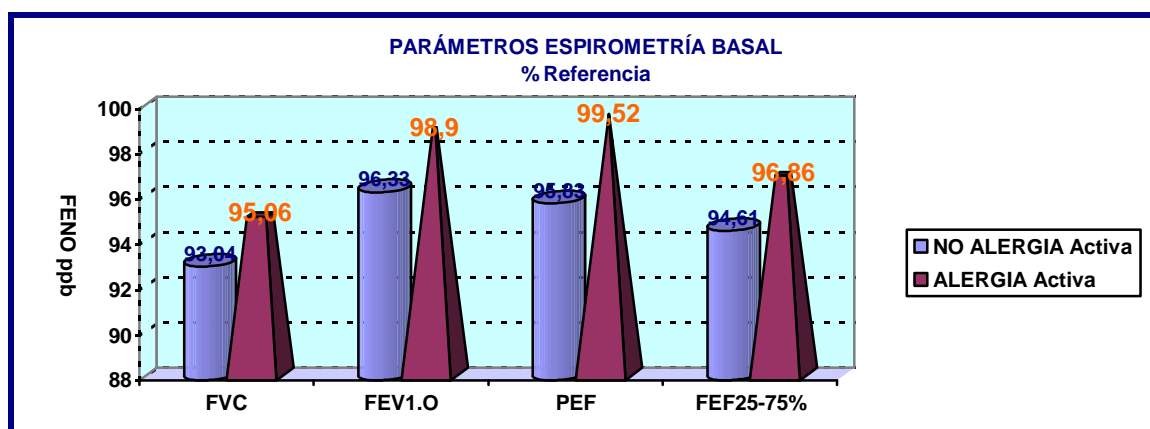
**G.1. HRB AISLADA:**

	N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO
<b>HRB AISLADA “NO”</b>	<b>FVC (% referencia)</b>	93,14	10,88	67,86-121,95
	<b>FEV<sub>1.0</sub> (% referencia)</b>	93,35	11,12	64,31-122,30
	<b>PEF (% referencia)</b>	94,64	12,64	68,06-132,32
	<b>FEF<sub>25-75%</sub> (% referencia)</b>	92,19	20,84	50,29-142,43
<b>HRB AISLADA “SI”</b>	<b>FVC (% referencia)</b>	93,26	12,39	72,31-129,21
	<b>FEV<sub>1.0</sub> (% referencia)</b>	99,44	12,67	78,67-127,09
	<b>PEF (% referencia)</b>	101,00	13,35	77,40-141,14
	<b>FEF<sub>25-75%</sub> (% referencia)</b>	101,12	23,33	61,17-162,73



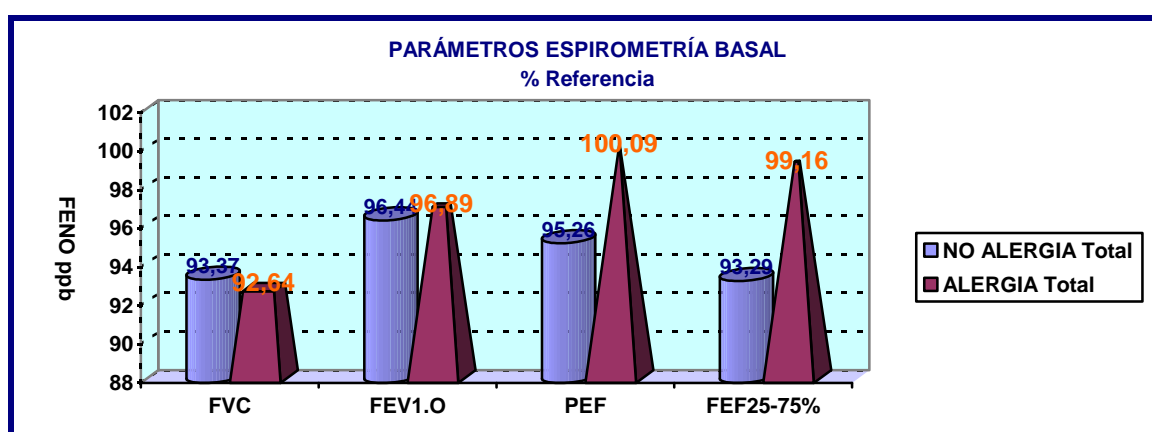
G.2. ALERGIA ACTIVA:

	N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO
ALERGIA Activa “NO”	FVC (% referencia)	93,04	11,18	67,86-121,95
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	96,33	11,60	73,70-124,00
	PEF (% referencia)	95,83	12,91	68,06-132,32
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	94,61	21,58	50,29-162,73
ALERGIA Activa “SI”	FVC (% referencia)	95,06	11,15	79,74-129,21
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	98,90	10,81	79,35-127,09
	PEF (% referencia)	99,52	14,00	71,16-141,14
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	96,86	22,74	51,30-146,88



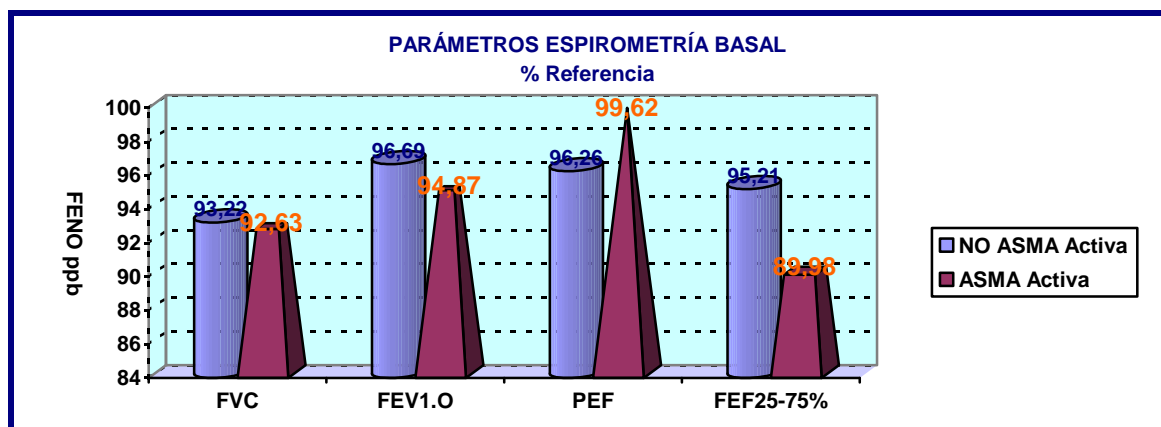
G.3. ALERGIA TOTAL:

	N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO
ALERGIA Total “NO”	FVC (% referencia)	93,37	11,13	67,86-121,95
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	96,44	12,05	64,31-124,00
	PEF (% referencia)	95,26	12,77	68,06-132,32
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	93,29	20,88	50,29-147,83
ALERGIA Total “SI”	FVC (% referencia)	92,64	11,90	74,65-129,21
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	96,89	10,81	75,99-127,09
	PEF (% referencia)	100,09	13,67	71,16-141,14
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	99,16	24,36	51,30-162,73



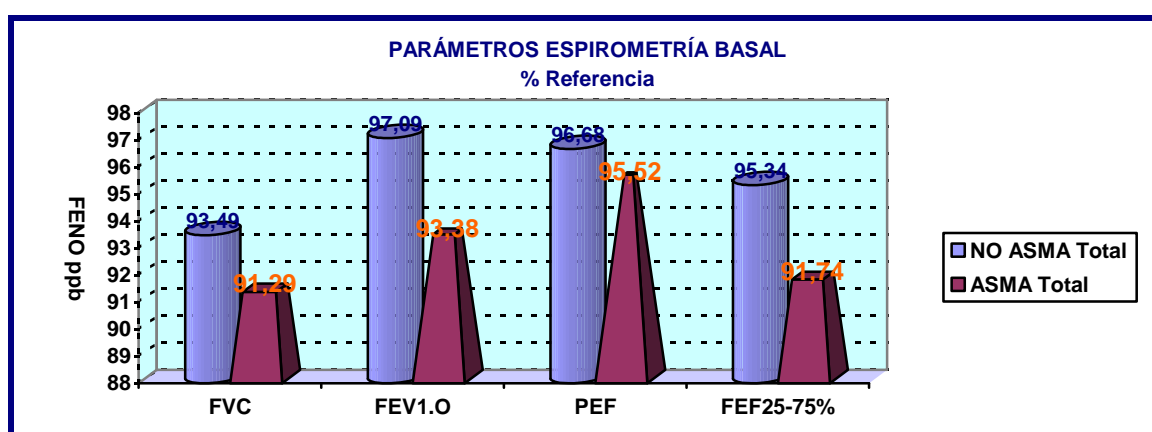
G.4. ASMA ACTIVA:

	N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO
ASMA Activa “NO”	FVC (% referencia)	93,22	11,44	67,86-129,21
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	96,69	11,90	64,31-127,09
	PEF (% referencia)	96,26	12,79	68,06-141,14
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	95,21	21,82	50,29-162,73
ASMA Activa “SI”	FVC (% referencia)	92,63	9,87	74,65-111,43
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	94,87	9,28	75,99-106,62
	PEF (% referencia)	99,62	17,22	71,16-132,32
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	89,98	23,47	51,30-124,93



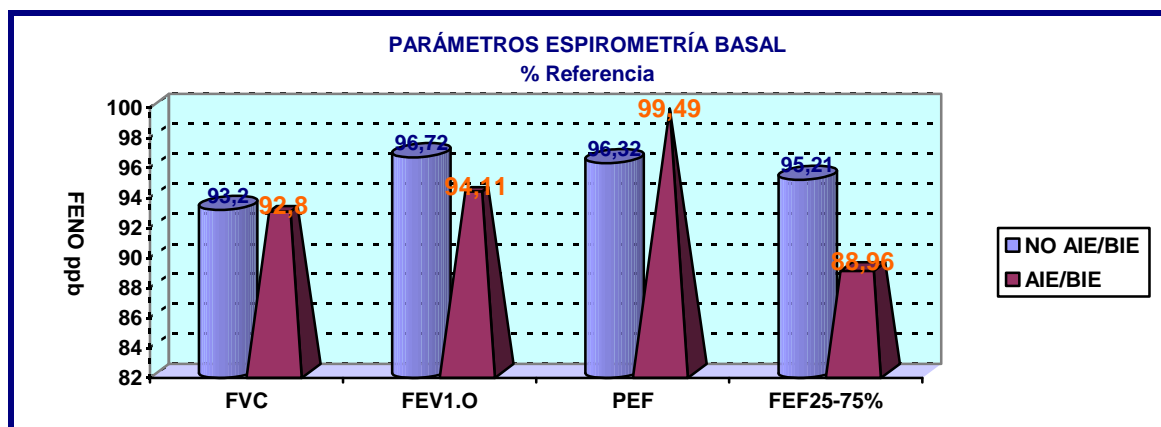
G.5. ASMA TOTAL:

	N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO
ASMA Total “NO”	FVC (% referencia)	93,49	11,71	67,86-129,21
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	97,09	12,03	64,31-127,09
	PEF (% referencia)	96,68	13,10	68,06-141,14
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	95,34	22,08	50,29-162,73
ASMA Total “SI”	FVC (% referencia)	91,29	8,45	74,65–111,43
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	93,38	9,10	75,99-106,62
	PEF (% referencia)	95,52	13,60	71,16–132,32
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	91,74	21,09	51,30–124,93



G.6. ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO:

	N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO
ASMA Inducida Ejercicio “NO”	FVC (% referencia)	93,20	11,36	67,86-129,21
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	96,72	11,85	64,31-127,09
	PEF (% referencia)	96,32	12,71	68,06-141,14
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	95,21	21,73	50,29-162,73
ASMA Inducida Ejercicio “SI”	FVC (% referencia)	92,80	10,89	74,65–111,43
	FEV <sub>1.0</sub> (% referencia)	94,11	9,31	75,99-104,50
	PEF (% referencia)	99,49	19,22	71,16–132,32
	FEF <sub>25-75%</sub> (% referencia)	88,96	25,14	51,30–124,93



**E. ESPIROMETRÍA POST-ESFUERZO EN GRUPOS DE MUESTRA:****E.1. MAXIMA CAÍDA % FEV<sub>1,0</sub> POST-ESFUERZO:****G.1. HRB AISLADA:**

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>NO</b>	-8,19	8,35	(-53,6) - (10,40)	-6,84
<b>SI</b>	<b>-20,03</b>	13,06	(-76,22) - (-10,38)	-15,27

**G.2. ALERGIA ACTIVA:**

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>NO</b>	-11,35	11,13	(-76,22) - (1,71)	-8,58
<b>SI</b>	<b>-14,00</b>	11,60	(-53,36) - (6,10)	-12,87

**G.3. ALERGIA TOTAL:**

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>NO</b>	-10,74	11,30	(-76,22) - (10,40)	-8,33
<b>SI</b>	<b>-14,35</b>	11,01	(-53,36) - (6,10)	-13,04



G.4. ASMA ACTIVA:

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>NO</b>	-10,86	10,81	(-76,22) - (10,40)	-8,49
<b>SI</b>	<b>-21,69</b>	12,91	(-53,36) - (-10,24)	-17,85

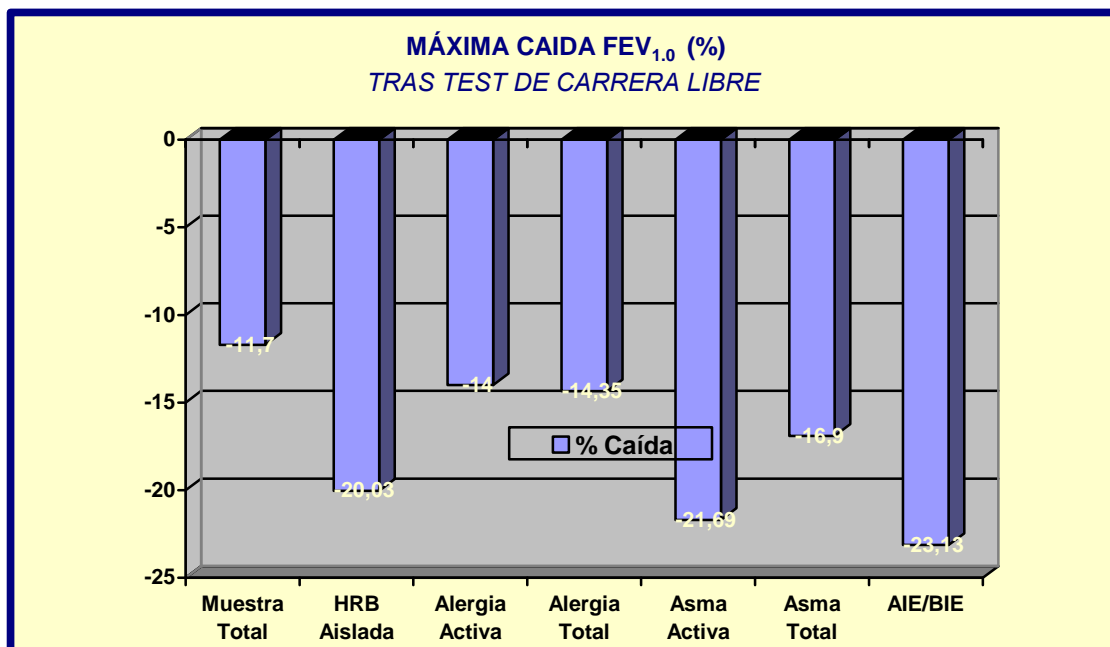
G.5. ASMA TOTAL:

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>NO</b>	-10,94	10,97	(-76,2) - (10,40)	-8,67
<b>SI</b>	<b>-16,90</b>	12,48	(-53,36) - (-2,40)	-14,42

G.6. ASMA INDUCIDA EJERCICIO:

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>NO</b>	-10,93	10,76	(-76,2) - (10,40)	-8,90
<b>SI</b>	<b>-23,13</b>	13,76	(-53,36) - (-12,81)	-17,85

A continuación una representación gráfica de las diferentes caídas máximas del  $FEV_{1.0}$  en los SUBGRUPOS establecidos, comparado con la máxima caída que presentó la muestra total.



**F. F<sub>E</sub>NO POST-ESFUERZO EN LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:****G.1. HRB AISLADA:**

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>F<sub>E</sub>NO post-5</b>	<b>-20,94</b>	47,48	(-57,78) - (255,0)	-28,52
<b>F<sub>E</sub>NO post-10</b>	<b>-14,65</b>	42,16	(-50,00) - (225,0)	-21,43
<b>F<sub>E</sub>NO post-15</b>	<b>-16,20</b>	35,48	(-53,15) - (172,5)	-22,55
<b>↑↓ FENO max.</b>	<b>-26,80</b>	36,17	(-57,78) - (172,5)	-32,20

**G.2. ALERGIA ACTIVA:**

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>F<sub>E</sub>NO post-5</b>	<b>-27,53</b>	11,51	(-57,78) - (-6,02)	-27,33
<b>F<sub>E</sub>NO post-10</b>	<b>-21,74</b>	12,62	(-42,26) - (3,63)	-24,56
<b>F<sub>E</sub>NO post-15</b>	<b>-21,33</b>	14,80	(-56,57) - (11,71)	-22,75
<b>↑↓ FENO max.</b>	<b>29,67</b>	12,11	(-57,78) - (-6,36)	- 28,47

G.3. ALERGIA TOTAL:

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>F<sub>E</sub>NO post-5</b>	<b>-26,42</b>	20,28	(-65,00) - (72,95)	-27,33
<b>F<sub>E</sub>NO post-10</b>	<b>-22,58</b>	16,01	(-50,00) - (34,78)	-24,69
<b>F<sub>E</sub>NO post-15</b>	<b>-23,81</b>	15,80	(-58,82) - (11,71)	-23,93
<b>↑↓ FENO max.</b>	<b>-31,86</b>	13,04	(-65,00) - (-6,36)	-29,26

G.4. ASMA ACTIVA:

N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	RANGO	MEDIANA
<b>F<sub>E</sub>NO post-5</b>	<b>-28,62</b>	8,41	(-42,36) - (-16,50)	-26,17
<b>F<sub>E</sub>NO post-10</b>	<b>-28,51</b>	5,77	(-40,83) - (-18,45)	-28,78
<b>F<sub>E</sub>NO post-15</b>	<b>-24,04</b>	9,90	(-44,41) - (-11,80)	-23,75
<b>↑↓ FENO max.</b>	<b>-32,01</b>	7,58	(-44,41) - (-19,20)	-33,53

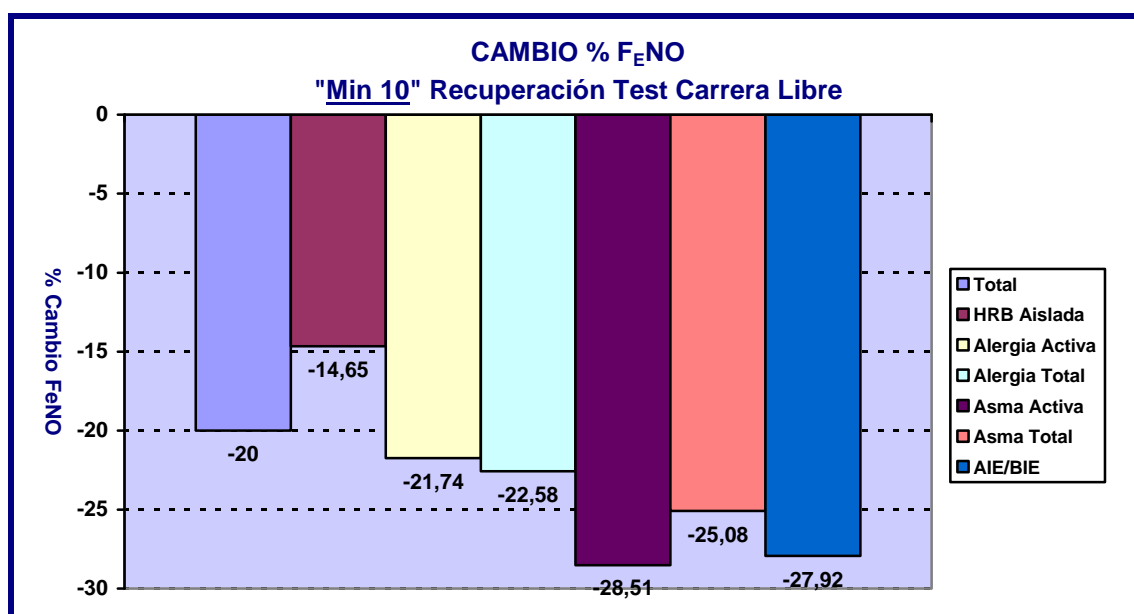
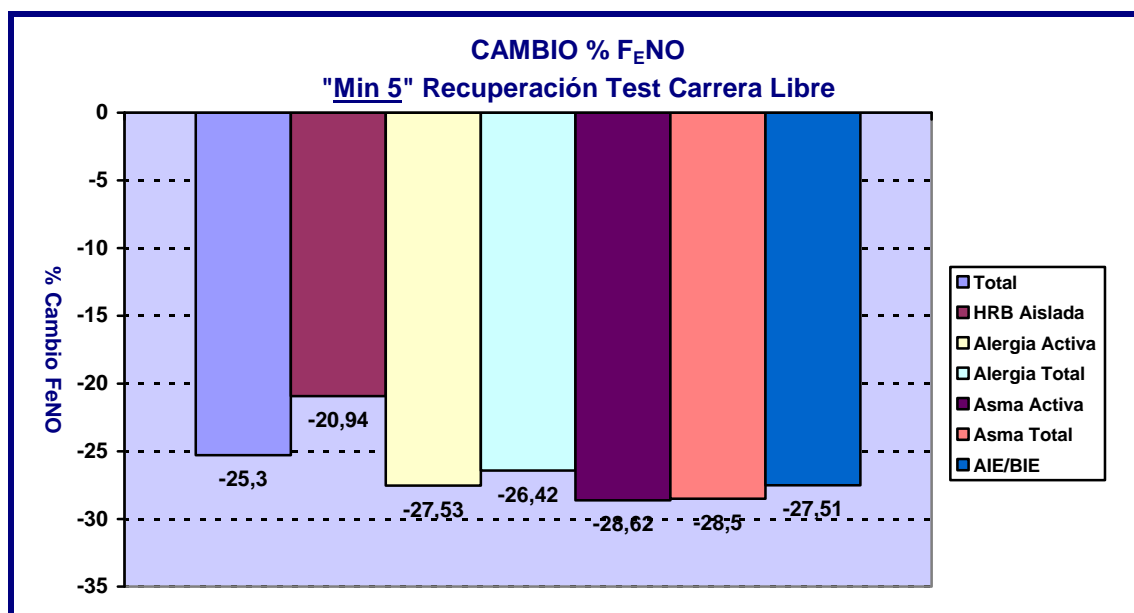
G.5. ASMA TOTAL:

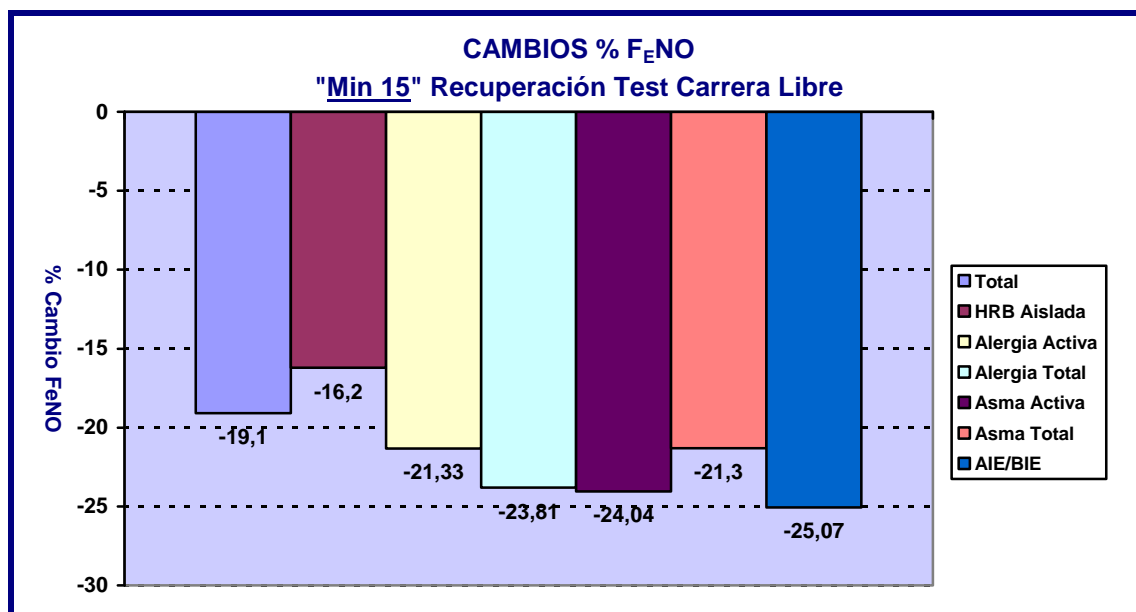
N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>F<sub>E</sub>NO post-5</b>	<b>-28,50</b>	13,05	(-65,00) - (-6,02)	-28,84
<b>F<sub>E</sub>NO post-10</b>	<b>-25,08</b>	11,93	(-50,00) - (-0,25)	-26,51
<b>F<sub>E</sub>NO post-15</b>	<b>-21,30</b>	16,18	(-58,75) - (-1,47)	-16,33
<b>↑↓ FENO max.</b>	<b>-31,15</b>	13,86	(-65,00) - (-6,36)	-31,61

G.6. ASMA INDUCIDO EJERCICIO:

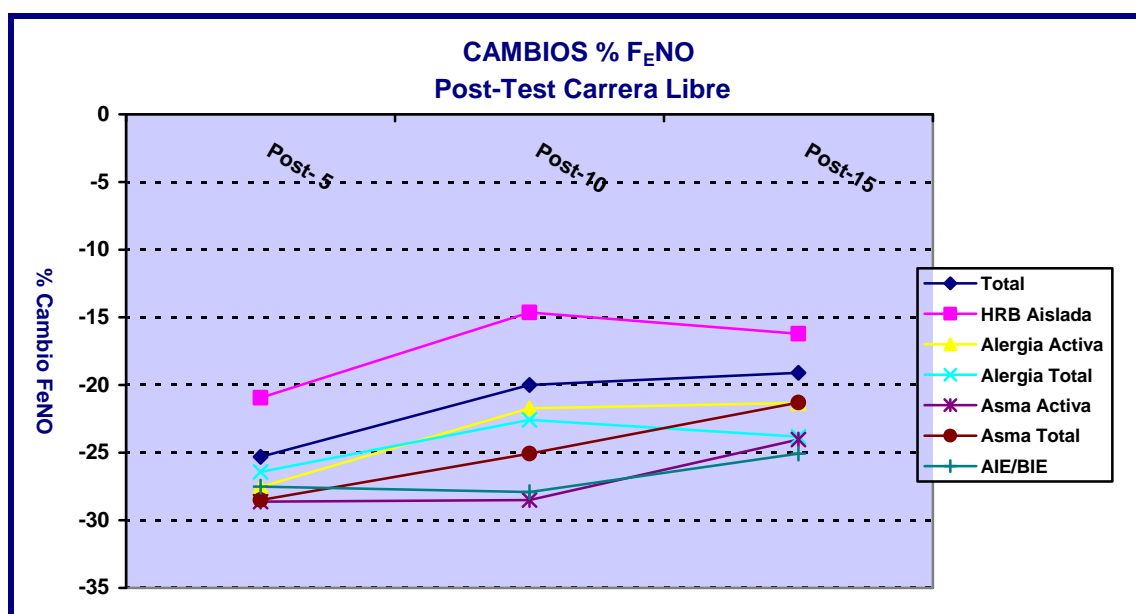
N= 146 ( 79 ♂; 67 ♀)	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>F<sub>E</sub>NO post-5</b>	<b>-27,51</b>	7,85	(-39,42) - (-16,50)	-16,50
<b>F<sub>E</sub>NO post-10</b>	<b>-27,92</b>	6,17	(-40,83) - (-18,45)	-18,45
<b>F<sub>E</sub>NO post-15</b>	<b>-25,07</b>	10,37	(-44,41) - (-11,28)	-11,28
<b>↑↓ FENO max.</b>	<b>-30,69</b>	7,49	(-44,41) - (-11,28)	-19,02

A continuación, en diferentes representaciones gráficas, mostramos los porcentajes de caída de la  $F_{E}NO$  basal, de cada grupo poblacional, en los primeros 15 minutos de la recuperación tras el test de provocación con carrera libre.

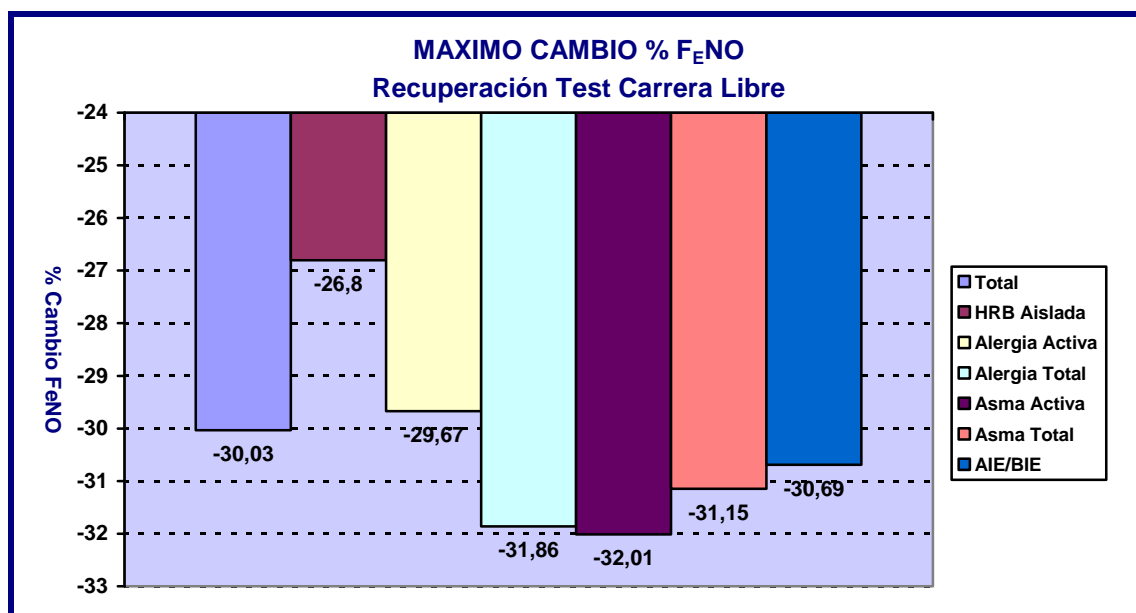




En el gráfico siguiente representamos la evolución de estas caídas porcentuales de la F<sub>E</sub>NO basal, correspondientes a cada grupo poblacional, en los primeros minutos de recuperación tras el test de carrera libre:



En el último gráfico de esta sección, mostramos las “máximas” medias de caída porcentual de  $F_{ENO}$  basal en cualquier momento de la recuperación del test de carrera libre.







### 3. RESULTADOS COMPARATIVOS:

Para dar cumplimiento a nuestros objetivos y despejar las hipótesis planteadas, a continuación mostramos los procesos de relación que establecimos entre variables.

Partiendo de los grupos establecidos, en función del test de carrera libre y los datos clínicos del cuestionario, tratamos de conocer que datos o parámetros pueden ser de utilidad como factores predictivos para el AIE/BIE. Igualmente aprovechamos la oportunidad de valorar este aspecto en el resto de los grupos.

Aunque hemos cruzado, prácticamente todas las variables, consideradas de forma continua/numérica y/o categórica, a continuación, exponemos los que consideramos ITEMS de mayor relevancia epidemiológica y clínica para nuestra tesis.

Como hemos trabajado con resultados de cierta heterogenicidad, contamos con datos no paramétricos, y por ello utilizamos los siguientes procedimientos de valoración estadística:

En el caso de las **variables categóricas**, mostramos la tabla de contingencias, destacando los resultados de Sensibilidad, Especificidad y los Valores predictivos. Finalmente utilizando el test de Chi-cuadrado analizamos la relación existente y su significación estadística “p”. Cuando fue necesario, aplicamos el Test Exacto de Fisher.

Cuando comparamos **variables continuas/numéricas**, utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman, mostrando correlación “r” y probabilidad estadística “p”.

Si relacionamos **variables continuas y categóricas** utilizamos el test de Suma de rangos de Wilcoxon, si se trata de una variable con dos categorías, o el Test de Kruskal-Wallis, si la variable muestra  $\geq 3$  categorías. A través de ambos test valoramos la probabilidad estadística.

**A. CUESTIONARIO CLÍNICO COMO FACTOR PREDICTIVO:****G.1. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL:****Antecedente de “ASMA”:**

	ASMA “NO”		ASMA “SI”		TOTAL
HRB “NO”	82	83,7%	16	16,33%	98
	66,13%		94,12%		
HRB “SI”	42	97,67%	1	2,33%	43
	33,87%		5,88%		
TOTAL	124		17		141

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Asma” predice la HRB con una *Sensibilidad* = 2,33%, una *Especificidad* = 83,7%; un VPP = 5,88% y un VPN = 66,13%.

Utilizando el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas mostró una relación con cierta significación estadística ( $p = 0,0187$ ).

**Antecedente de “ALERGIA”:**

	ALERGIA “NO”		ALERGIA “SI”		TOTAL
HRB “NO”	70	72,16%	27	27,84%	97
	66,04%		79,41%		
HRB “SI”	36	83,72%	7	16,28%	43
	33,96%		20,59%		
TOTAL	106		34		140

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente Alergia” predice la HRB con una *Sensibilidad* = 16,28%, *Especificidad* = 72,16%; VPP = 20,59% y VPN = 66,04%.

Utilizando el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación carente de significación estadística ( $p = 0,1413$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS”:**

	PITOS “NO”		PITOS “SI”		TOTAL
HRB “NO”	68	68,00%	32	32,00%	100
	61,26%		100,00%		
HRB “SI”	43	100,00%	0	0,00%	43
	38,74%		0,00%		
TOTAL	111		32		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitores” predice la HRB con una *Sensibilidad* = 0,00%, *Especificidad* = 68,00%; VPP = 0,00% y VPN = 61,26%.

Utilizando el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS ULTIMOS 12 MESES”:**

	PITOS 12 M “NO”		PITOS 12 M “SI”		TOTAL
HRB “NO”	86	86,00%	14	14,00%	100
	66,67%		100,00%		
HRB “SI”	43	100,00%	0	0,00%	43
	33,33%		0,00%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Respiratorios últimos 12 meses” predice la HRB con una *Sensibilidad* = 0,00%, *Especificidad* = 86,00%; VPP = 0,00% y VPN = 66,67%.

Utilizando el “test exacto de Fisher”, por falta de muestra suficiente, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con alta significación estadística ( $p = 0,0050$ ).

**Antecedentes de “PITOS EJERCICIO/RECUPERACIÓN 12 MESES”:**

	PITOS EJERCICIO 12 M “NO”		PITOS EJERCICIO 12 M “SI”		TOTAL
HRB “NO”	86	86,00%	14	14,00%	100
	66,67%		100,00%		
HRB “SI”	43	100,00%	0	0,00%	43
	33,33%		0,00%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Ejercicio/Recuperación últimos 12 meses” predice la HRB con una *Sensibilidad* = 0,00%, *Especificidad* = 86,00%; VPP = 0,00% y VPN = 66,67%.

Utilizando el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con alta significación estadística ( $p = 0,0098$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA NASALES 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “SI”		TOTAL
HRB “NO”	72	71,29%	29	28,71%	101
	67,29%		78,38%		
HRB “SI”	35	81,40%	8	18,60%	43
	32,71%		21,62%		
TOTAL	107		37		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Nasal 12 meses” predice la HRB con una *Sensibilidad* = 18,60%, *Especificidad* = 71,29%; VPP = 21,62% y VPN = 67,29%.

Utilizando el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación carente de significación estadística ( $p = 0,2039$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “SI”		TOTAL
HRB “NO”	81	80,20%	20	19,80%	101
	69,23%		74,07%		
HRB “SI”	36	83,72%	7	16,28%	43
	30,77%		25,93%		
TOTAL	117		27		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Respiratorios últimos 12 meses” predice la HRB con una *Sensibilidad* = 16,28%, *Especificidad* = 80,20%; VPP = 25,93% y VPN = 69,23%.

Utilizando el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación carente de significación estadística ( $p = 0,6201$ ).

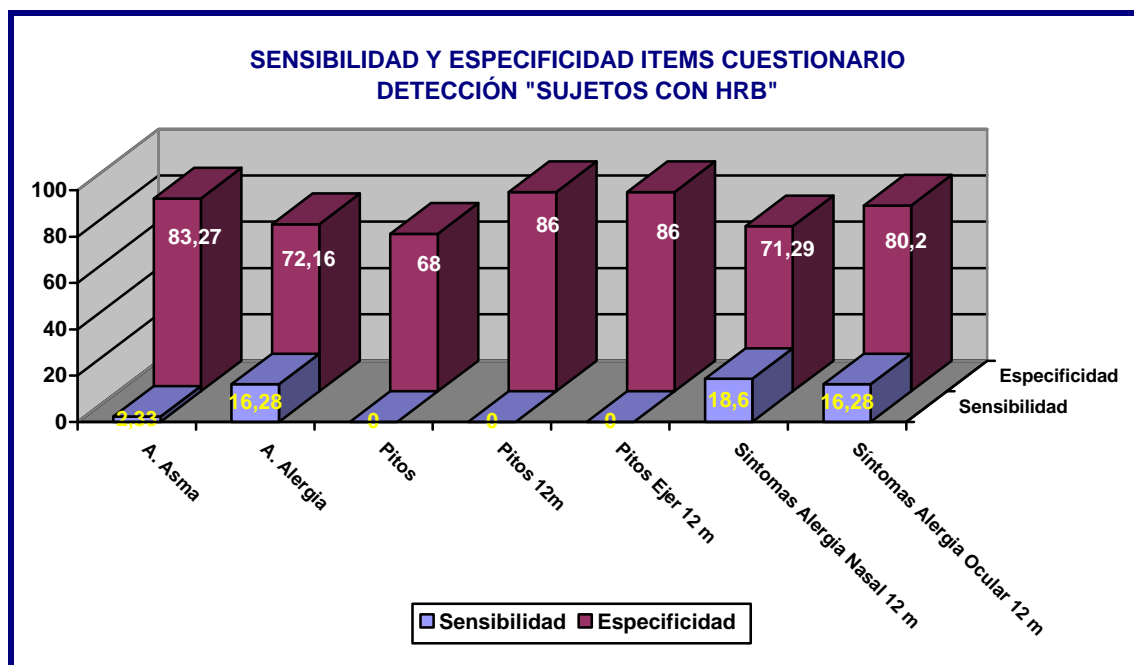
### **Resumen:**

En la tabla siguiente mostramos un resumen de los datos obtenidos mediante el estudio de correlación, entre el grupo de HRB y los principales factores de riesgo y síntomas respiratorios obtenidos mediante cuestionario.

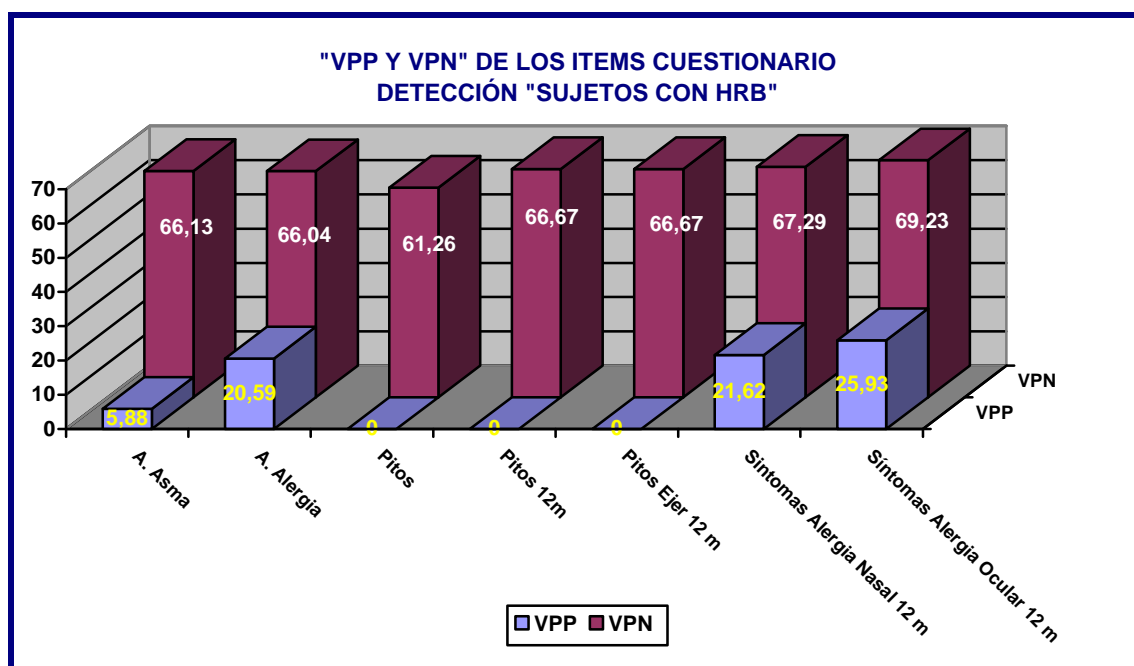
En ella, resumimos los datos de Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, y significación estadística de cada ítem evaluado, para detectar sujetos con HRB, sin necesidad de realizar un test de provocación.

<b>“ITEM” EVALUADO</b>	<b>SENSIB.</b>	<b>ESPEC.</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>“p” valor)</b>
ANTECEDENTES ASMA	<b>2,33</b>	83,70	5,88	66,13	0,00187
ANTECEDENTES ALERGIA	<b>16,28</b>	72,16	20,59	66,04	0,1413
PITOS cualquier momento	<b>0,00</b>	68,00	0,00	61,26	<0,0001
PITOS 12 meses	<b>0,00</b>	86,00	0,00	66,67	0,0050
PITOS EJERCICIO 12 meses	<b>0,00</b>	86,00	0,00	66,67	0,0098
SINTOMAS ALERGIA NASAL	<b>18,60</b>	71,29	21,62	67,29	0,2039
SINTOMAS ALERGIA OCULAR	<b>16,28</b>	80,20	25,93	69,23	0,6201

En el siguiente gráfico, representamos los valores de Sensibilidad y Especificidad de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con HRB**.



En el siguiente gráfico, representamos los datos sobre VPP y VPN de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con HRB**.





G.2. ALERGIA ACTIVA:Antecedente de “ASMA”:

	ASMA “NO”		ASMA “SI”		TOTAL
ALERGIA Activa “NO”	107	93,04%	8	6,96%	115
	86,29%		47,06%		
ALERGIA Activa “SI”	17	65,38%	9	34,62%	26
	13,71%		52,94%		
TOTAL	124		17		141

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Asma” predice la Alergia Activa con una *Sensibilidad* = 34,62%, una *Especificidad* = 93,04%; un VPP = 52,94% y un VPN = 86,29%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categóricas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0005$ ).

Antecedente de “ALERGIA”:

	ALERGIA “NO”		ALERGIA “SI”		TOTAL
ALERGIA Activa “NO”	102	89,47%	12	10,53%	114
	96,23%		35,29%		
ALERGIA Activa “SI”	4	15,38%	22	84,62%	26
	3,77%		64,71%		
TOTAL	106		34		140

La estadística mostró que “Antecedente Alergia” predice la Alergia Activa con una *Sensibilidad* = 84,62%, *Especificidad* = 84,47%; VPP = 64,71% y VPN = 96,23%.

Mediante “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categóricas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

#### Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS”:

	PITOS “NO”		PITOS “SI”		TOTAL
ALERGIA Activa “NO”	96	82,05%	21	17,95%	117
	86,49%		65,63%		
ALERGIA Activa “SI”	15	57,69%	11	42,31%	26
	13,51%		34,38%		
TOTAL	111		32		143

La estadística mostró que “Antecedente de Pitores” predice la Alergia Activa con una *Sensibilidad* = 42,31%, *Especificidad* = 82,05%; VPP = 34,38% y VPN = 86,49%.

Utilizando “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con alta significación estadística ( $p = 0,0070$ ).

#### Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS ULTIMOS 12 MESES”:

	PITOS 12 M “NO”		PITOS 12 M “SI”		TOTAL
ALERGIA Activa “NO”	110	94,02%	7	5,98%	117
	85,27%		50,00%		
ALERGIA Activa “SI”	19	73,08%	7	26,92%	26
	14,73%		50,00%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Respiratorios últimos 12 meses” predice la Alergia Activa con una *Sensibilidad* = 26,92%, *Especificidad* = 94,02%; VPP = 50,00% y VPN = 85,27%.

Utilizando “test Exacto de Fisher” El estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con alta significación estadística ( $p = 0,0043$ ).

**Antecedentes de “PITOS EJERCICIO/RECUPERACIÓN 12 MESES”:**

	PITOS EJERCICIO 12 M “NO”		PITOS EJERCICIO 12 M “SI”		TOTAL
ALERGIA Activa “NO”	109	93,16%	8	6,84%	117
	84,50%		57,14%		
ALERGIA Activa “SI”	20	76,92%	6	23,08%	26
	15,50%		42,86%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Ejercicio/Recuperación últimos 12 meses” predice la Alergia Activa con una *Sensibilidad* = 23,08%, *Especificidad* = 93,16%; VPP = 42,86% y VPN = 84,50%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con cierta significación estadística ( $p = 0,0219$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA NASALES 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “SI”		TOTAL
ALERGIA Activa “NO”	107	90,68%	11	9,32%	118
	100,00%		29,73%		
ALERGIA Activa “SI”	0	0,00%	26	100,00%	26
	0,00%		70,27%		
TOTAL	107		37		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Nasal 12 meses” predice la Alergia Activa con una *Sensibilidad* = 100,00%, *Especificidad* = 90,68%; VPP = 70,27% y VPN = 100,00%.

Utilizando el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “SI”		TOTAL
ALERGIA Activa “NO”	117	99,15%	1	0,85%	118
	100,00%		3,70%		
ALERGIA Activa “SI”	0	0,00%	26	100,00%	26
	0,00%		96,30%		
TOTAL	117		27		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Ocular últimos 12 meses” predice la Alergia Activa con una *Sensibilidad* = 100,00%, *Especificidad* = 99,15%; VPP = 96,30% y VPN = 100,00%.

Utilizando el “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

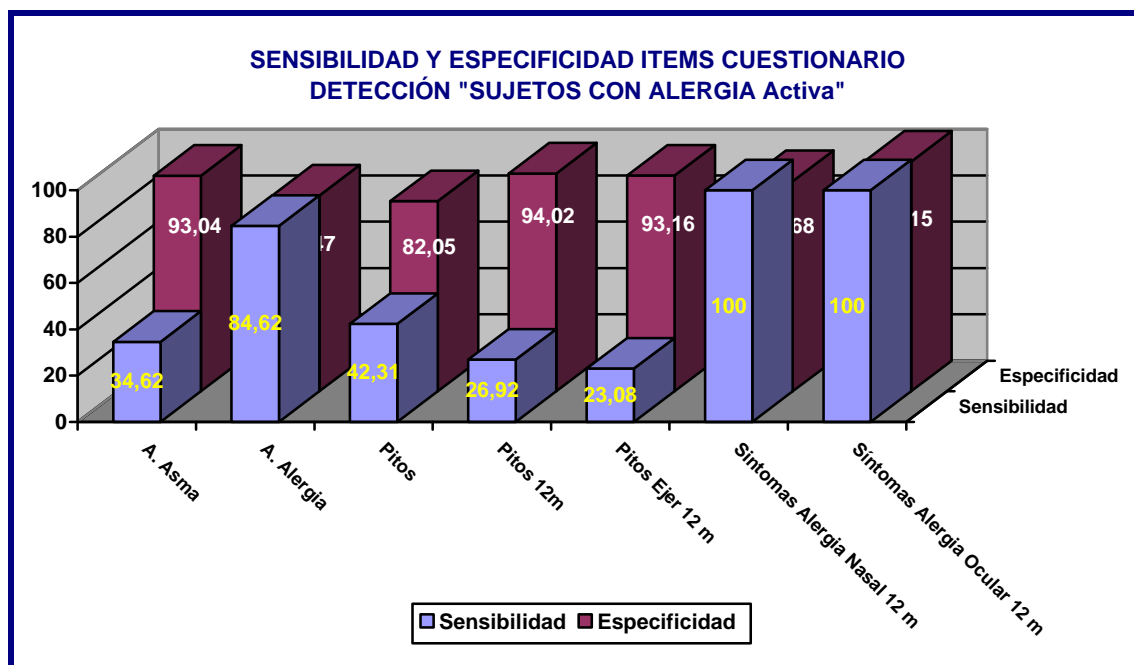
### **Resumen:**

En la tabla siguiente mostramos un resumen de los datos obtenidos mediante el estudio de correlación, entre el grupo de Alergia Activa y los principales factores de riesgo y síntomas respiratorios/alérgicos obtenidos mediante cuestionario.

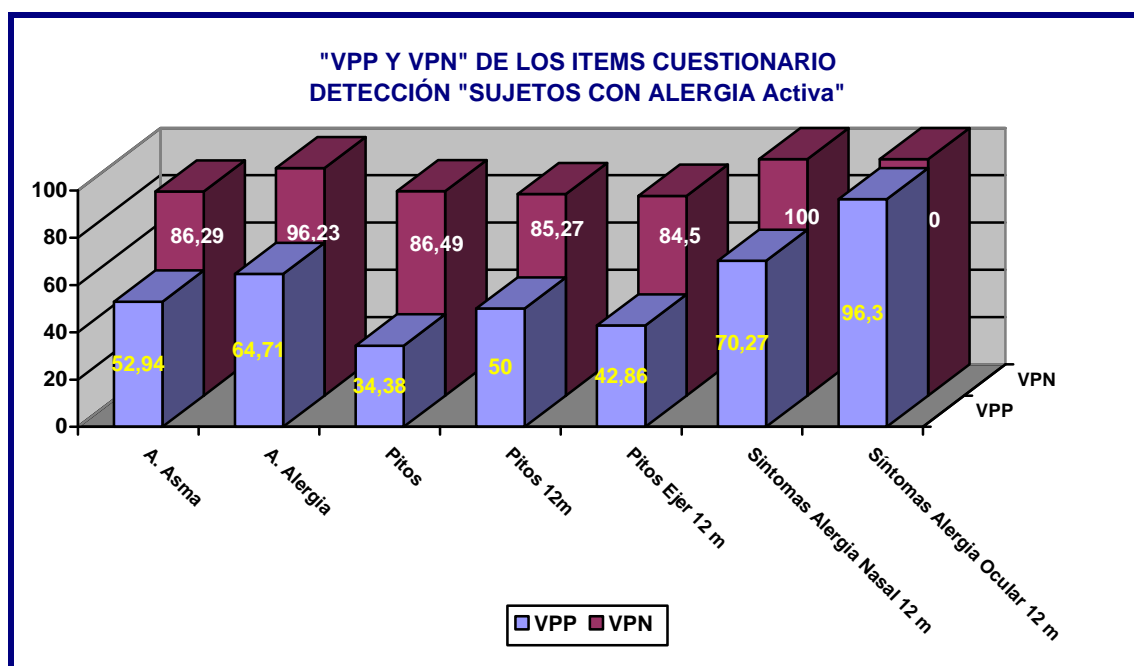
En ella, resumimos los datos de Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, y significación estadística de cada ítem evaluado, para detectar sujetos con Alergia Activa, sin necesidad de realizar un test específicos.

“ITEM” EVALUADO	SENSIB.	ESPEC.	VPP	VPN	“p” valor)
ANTECEDENTES ASMA	34,62	93,04	52,94	86,29	0,0005
ANTECEDENTES ALERGIA	84,62	84,47	64,71	96,23	<0,0001
PITOS cualquier momento	42,31	82,05	34,38	86,49	0,0070
PITOS 12 meses	26,92	94,02	50,00	85,27	0,0043
PITOS EJERCICIO 12 meses	23,08	93,16	42,86	84,50	0,0219
Síntomas ALERGIA NASAL	100,00	90,68	70,27	100,00	<0,0001
Síntomas ALERGIA OCULAR	100,00	99,15	96,30	100,00	<0,0001

En el siguiente gráfico, representamos los valores de Sensibilidad y Especificidad de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con Alergia Activa**.



En el siguiente gráfico, representamos los datos sobre VPP y VPN de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con Alergia Activa**.



G.3. ALERGIA TOTAL:Antecedente de “ASMA”:

	ASMA “NO”		ASMA “SI”		TOTAL
ALERGIA Total “NO”	98	95,15%	5	4,85%	103
	79,03%		29,41%		
ALERGIA Total “SI”	26	68,42%	12	31,58%	38
	20,97%		70,59%		
TOTAL	124		17		141

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Asma” predice la Alergia Total con una *Sensibilidad* = 31,58%, una *Especificidad* = 95,15%; un VPP = 70,59% y un VPN = 79,03%.

Utilizando “Test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo de ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

Antecedente de “ALERGIA”:

	ALERGIA “NO”		ALERGIA “SI”		TOTAL
ALERGIA Total “NO”	102	100,00%	0	0,00%	102
	96,23%		0,00%		
ALERGIA Total “SI”	4	10,53%	34	89,47%	38
	3,77%		100,00%		
TOTAL	106		34		140

La estadística mostró que “Antecedente Alergia” predice Alergia Total con una *Sensibilidad* = 89,47%, *Especificidad* = 100,00%; VPP = 100,00% y VPN = 96,23%.

Utilizando “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS”:**

	PITOS “NO”		PITOS “SI”		TOTAL
ALERGIA Total “NO”	90	85,71%	15	14,29%	105
	81,08%		46,88%		
ALERGIA Total “SI”	21	55,26%	17	44,74%	38
	18,92%		53,13%		
TOTAL	111		32		143

La estadística mostró que “Antecedente de Pitores” predice la Alergia Total con una *Sensibilidad* = 44,74%, *Especificidad* = 85,71%; VPP = 53,13% y VPN = 81,08%.

Utilizando “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p = 0,0001$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS ULTIMOS 12 MESES”:**

	PITOS 12 M “NO”		PITOS 12 M “SI”		TOTAL
ALERGIA Total “NO”	101	94,39%	6	5,61%	107
	78,29%		42,86%		
ALERGIA Total “SI”	28	77,78%	8	22,22%	36
	21,71%		57,14%		
TOTAL	129		14		143



El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Respiratorios últimos 12 meses” predice la Alergia Total con una *Sensibilidad* = 22,22%, *Especificidad* = 94,39%; VPP = 57,14% y VPN = 78,29%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con cierta significación estadística ( $p = 0,0109$ ).

**Antecedentes de “PITOS EJERCICIO/RECUPERACIÓN 12 MESES”:**

	PITOS EJERCICIO 12 M “NO”		PITOS EJERCICIO 12 M “SI”		TOTAL
ALERGIA Total “NO”	99	94,29%	6	5,71%	105
	76,74%		42,86%		
ALERGIA Total “SI”	30	78,95%	8	21,05%	38
	23,26%		57,14%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Ejercicio/Recuperación últimos 12 meses” predice la Alergia Total con una *Sensibilidad* = 21,05%, *Especificidad* = 94,29%; VPP = 57,14% y VPN = 76,74%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con cierta significación estadística ( $p = 0,0109$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA NASALES 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “SI”		TOTAL
ALERGIA Total “NO”	97	91,51%	9	8,49%	106
	90,65%		24,32%		
ALERGIA Total “SI”	10	26,32%	28	73,68%	38
	9,35%		75,68%		
TOTAL	107		37		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Nasal 12 meses” predice la Alergia Total con una *Sensibilidad* = 73,68%, *Especificidad* = 91,51%; VPP = 75,68% y VPN = 90,65%.

Utilizando el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “SI”		TOTAL
ALERGIA Total “NO”	105	99,06%	1	0,94%	106
	89,74%		3,70%		
ALERGIA Total “SI”	12	31,58%	26	68,42%	38
	10,26%		96,30%		
TOTAL	117		27		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Ocular últimos 12 meses” predice la Alergia Total con una *Sensibilidad* = 68,42%, *Especificidad* = 99,06%; VPP = 96,30% y VPN = 89,74%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

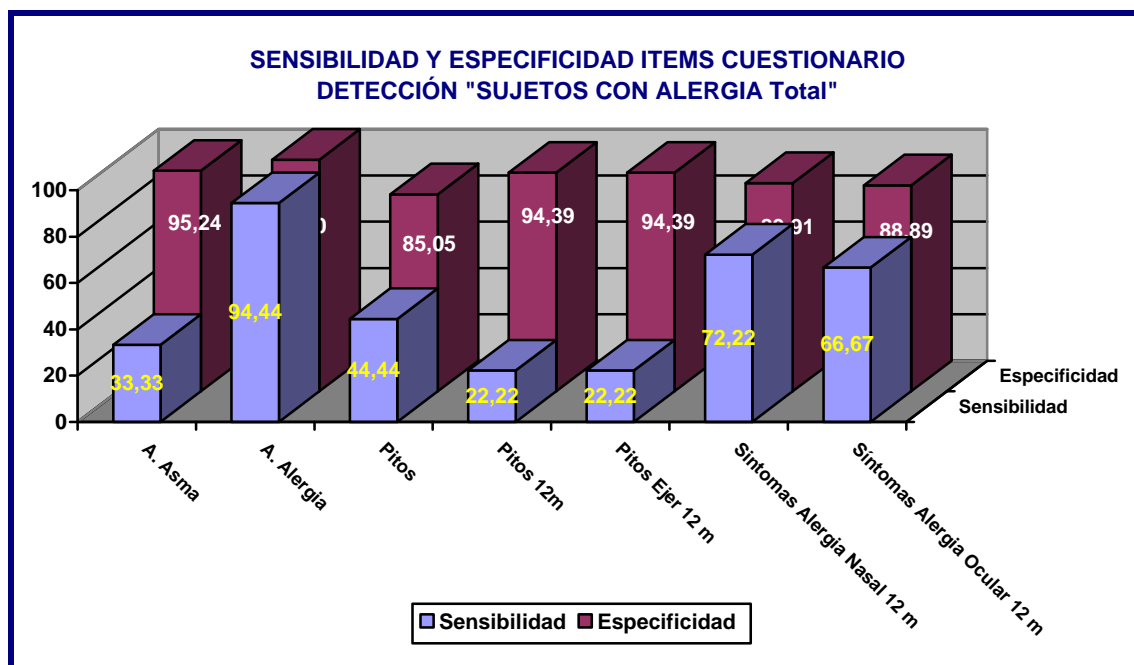
### **Resumen:**

En la tabla siguiente mostramos un resumen de los datos obtenidos mediante el estudio de correlación, entre el grupo de Alergia Total y los principales factores de riesgo y síntomas respiratorios/alérgicos obtenidos mediante cuestionario.

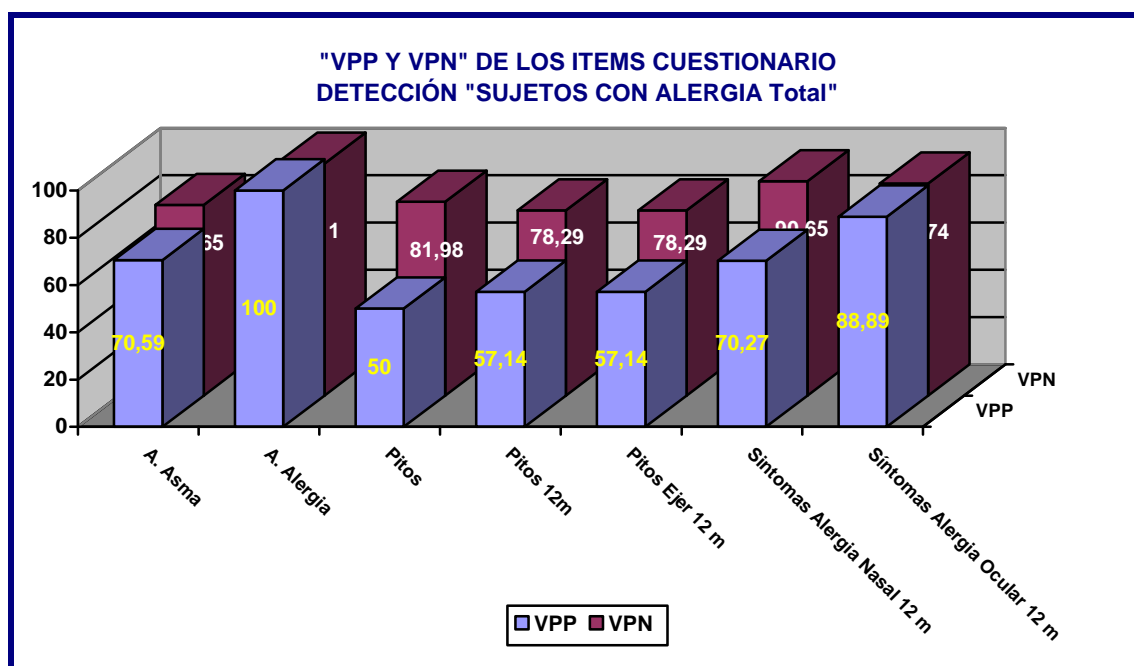
En ella, resumimos los datos de Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, y significación estadística de cada ítem evaluado, para detectar sujetos con Alergia Total, sin necesidad de realizar un test específicos.

<b>“ITEM” EVALUADO</b>	<b>SENSIB.</b>	<b>ESPEC.</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>“p” valor)</b>
ANTECEDENTES ASMA	<b>31,58</b>	95,15	70,59	79,03	<0,0001
ANTECEDENTES ALERGIA	<b>84,97</b>	100,00	100,00	96,23	<0,0001
PITOS cualquier momento	<b>44,74</b>	85,71	53,10	81,08	0,0001
PITOS 12 meses	<b>22,22</b>	93,39	57,14	78,29	0,0109
PITOS EJERCICIO 12 meses	<b>21,05</b>	94,29	57,14	76,74	0,0109
SINTOMAS ALERGIA NASAL	<b>73,68</b>	91,51	75,68	90,65	<0,0001
SINTOMAS ALERGIA OCULAR	<b>68,42</b>	99,06	96,30	89,74	<0,0001

En el gráfico, representamos los valores de Sensibilidad y Especificidad de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con ALERGIA Total**.



En el siguiente gráfico, representamos los datos sobre VPP y VPN de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con ALERGIA Total**.



G.4. ASMA ACTIVA:Antecedente de “ASMA”:

	ASMA “NO”		ASMA “SI”		TOTAL
ASMA Activa “NO”	120	95,24%	10	7,69%	130
	96,77%		58,82%		
ASMA Activa “SI”	4	36,36%	7	63,64%	11
	3,23%		41,18%		
TOTAL	124		17		141

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Asma” predice el Asma Activa con una *Sensibilidad* = 63,64%, una *Especificidad* = 95,24%; un VPP = 41,18% y un VPN = 96,77%.

Mediante “Test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

Antecedente de “ALERGIA”:

	ALERGIA “NO”		ALERGIA “SI”		TOTAL
ASMA Activa “NO”	102	79,07%	27	20,93%	129
	96,23%		79,41%		
ASMA Activa “SI”	4	36,36%	7	64,64%	11
	3,77%		20,59%		
TOTAL	106		34		140

La estadística mostró que “Antecedente Alergia” predice el Asma Activa con una *Sensibilidad* = 64,64%, *Especificidad* = 79,07%; VPP = 20,59% y VPN = 96,23%.

Mediante el “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo de ambas variables categorizadas, mostró una relación con alta significación estadística ( $p = 0,0039$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS”:**

	PITOS “NO”		PITOS “SI”		TOTAL
ASMA Activa “NO”	110	83,33%	22	16,67%	132
	99,10%		68,75%		
ASMA Activa “SI”	1	9,09%	10	90,91%	11
	0,90%		31,25%		
TOTAL	111		32		143

La estadística mostró que “Antecedente de Pitores” predice el Asma Activa con una *Sensibilidad* = 90,91%, *Especificidad* = 83,33%; VPP = 31,25% y VPN = 99,10%.

Utilizando “test Exacto de Fisher” el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS ULTIMOS 12 MESES”:**

	PITOS 12 M “NO”		PITOS 12 M “SI”		TOTAL
ASMA Activa “NO”	128	96,97%	4	3,03%	132
	99,22%		28,57%		
ASMA Activa “SI”	1	9,09%	10	90,91%	11
	0,78%		71,43%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Respiratorios últimos 12 meses” predice la Asma Activa con una *Sensibilidad* = 90,91%, *Especificidad* = 96,97%; VPP = 71,43% y VPN = 99,22%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

**Antecedentes de “PITOS EJERCICIO/RECUPERACIÓN 12 MESES”:**

	PITOS EJERCICIO 12 M “NO”		PITOS EJERCICIO 12 M “SI”		TOTAL
ASMA Activa “NO”	127	96,21%	5	3,79%	132
	98,45%		35,71%		
ASMA Activa “SI”	2	18,18%	9	81,82%	11
	1,55%		64,29%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Ejercicio/Recuperación últimos 12 meses” predice la Asma Activa con una *Sensibilidad* = 81,82%, *Especificidad* = 96,21%; VPP = 64,29% y VPN = 98,45%.

Utilizando el “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA NASALES 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “SI”		TOTAL
ASMA Activa “NO”	103	77,44%	30	22,56%	133
	96,26%		81,08%		
ASMA Activa “SI”	4	36,36%	7	63,64%	11
	3,74%		18,92%		
TOTAL	107		37		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Nasal 12 meses” predice la Asma Activa con una *Sensibilidad* = 63,64%, *Especificidad* = 77,44%; VPP = 18,92% y VPN = 96,26%.

Utilizando el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con alta significación estadística ( $p = 0,0057$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “SI”		TOTAL
ASMA Activa “NO”	112	84,21%	21	15,79%	133
	95,73%		77,78%		
ASMA Activa “SI”	5	45,45%	6	54,55%	11
	4,27%		22,22%		
TOTAL	117		27		144



El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Ocular últimos 12 meses” predice la Asma Activa con una *Sensibilidad* = 54,55%, *Especificidad* = 84,21%; VPP = 22,22% y VPN = 95,73%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con alta significación estadística ( $p = 0,0053$ ).

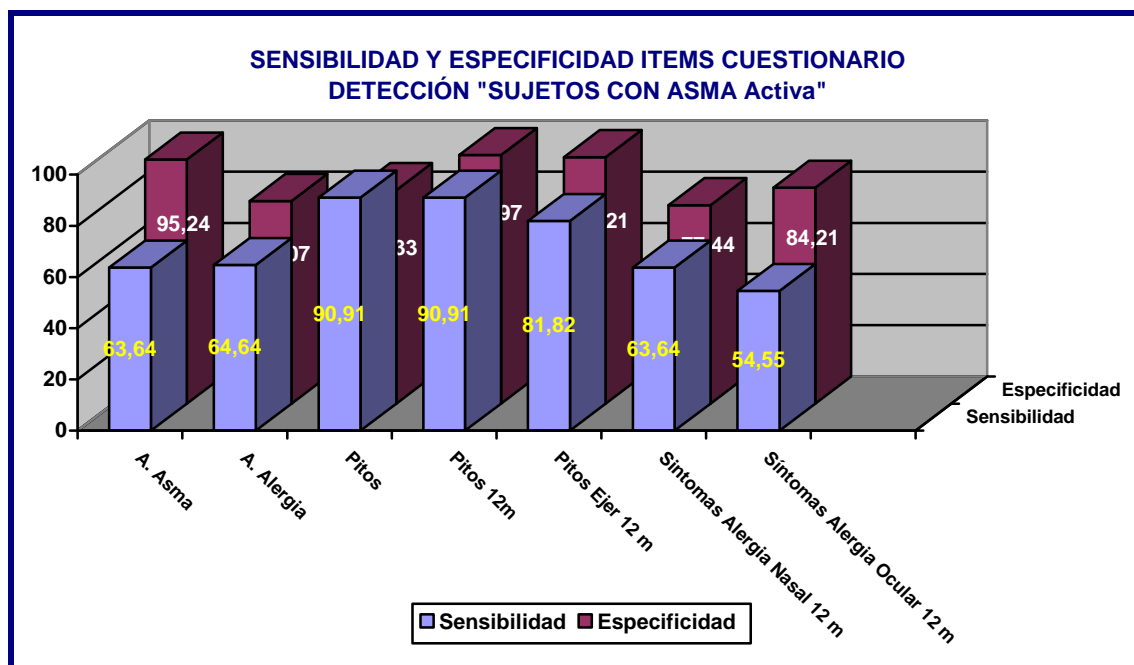
### **Resumen:**

En la tabla siguiente mostramos un resumen de los datos obtenidos mediante el estudio de correlación, entre el grupo de Asma Activa y los principales factores de riesgo y síntomas respiratorios/alérgicos obtenidos mediante cuestionario.

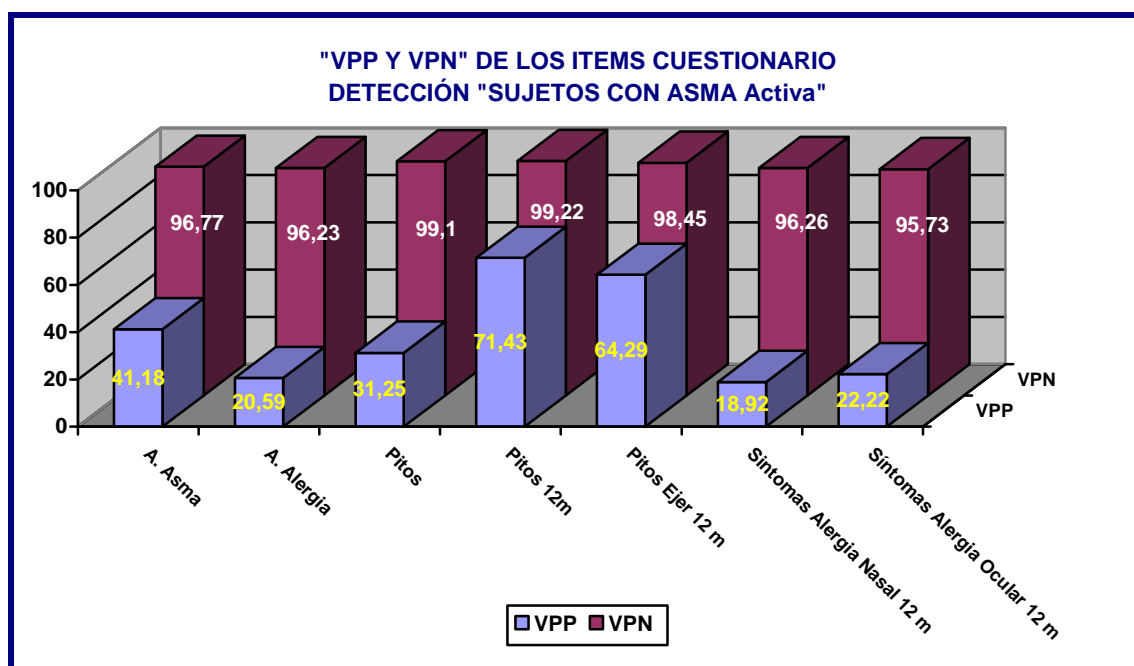
En ella, resumimos los datos de Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, y significación estadística de cada ítem evaluado, para detectar sujetos con Asma Activa, sin necesidad de realizar un test específicos.

<b>“ITEM” EVALUADO</b>	<b>SENSIB.</b>	<b>ESPEC.</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>“p” valor)</b>
ANTECEDENTES ASMA	<b>63,64</b>	95,24	41,18	96,77	<0,0001
ANTECEDENTES ALERGIA	<b>64,64</b>	79,07	20,59	96,23	0,0039
PITOS cualquier momento	<b>90,91</b>	83,33	31,25	99,10	<0,0001
PITOS 12 meses	<b>90,91</b>	96,97	71,43	99,22	<0,0001
PITOS EJERCICIO 12 meses	<b>81,82</b>	96,21	64,29	98,45	<0,0001
SINTOMAS ALERGIA NASAL	<b>63,64</b>	77,44	18,92	96,26	0,0057
SINTOMAS ALERGIA OCULAR	<b>54,55</b>	84,21	22,22	95,73	0,0053

En el gráfico, representamos los valores de Sensibilidad y Especificidad de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con ASMA Activa**.



En el siguiente gráfico, representamos los datos sobre VPP y VPN de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con ASMA Activa**.



G.5. ASMA TOTAL:Antecedente de “ASMA”:

	ASMA “NO”		ASMA “SI”		TOTAL
ASMA Total “NO”	120	100,00%	0	0,00%	120
	96,77%		0,00%		
ASMA Total “SI”	4	19,05%	17	80,95%	21
	3,23%		100,00%		
TOTAL	124		17		141

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Asma” predice el Asma Total con una *Sensibilidad* = 80,95%, una *Especificidad* = 100,00%; un VPP = 100,00% y un VPN = 96,77%.

Utilizando “Test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo de ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

Antecedente de “ALERGIA”:

	ALERGIA “NO”		ALERGIA “SI”		TOTAL
ASMA Total “NO”	99	83,19%	20	16,81%	119
	93,40%		58,82%		
ASMA Total “SI”	7	33,33%	14	66,67%	21
	6,60%		41,18%		
TOTAL	106		34		140

La estadística mostró que “Antecedente Alergia” predice el Asma Total con una *Sensibilidad* = 66,67%, *Especificidad* = 83,19%; VPP = 41,18% y VPN = 93,40%.

Utilizando el “test de Chi Cuadrado”, el estudio comparativo de ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS”:**

	PITOS “NO”		PITOS “SI”		TOTAL
ASMA Total “NO”	108	88,52%	14	11,48%	122
	97,30%		43,75%		
ASMA Total “SI”	3	14,29%	18	85,71%	21
	2,70%		56,25%		
TOTAL	111		32		143

La estadística mostró que “Antecedente de Pitores” predice el Asma Total con una *Sensibilidad* = 85,71%, *Especificidad* = 88,52%; VPP = 56,25% y VPN = 97,30%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS ULTIMOS 12 MESES”:**

	PITOS 12 M “NO”		PITOS 12 M “SI”		TOTAL
ASMA Total “NO”	121	99,18%	1	0,82%	122
	93,80%		7,14%		
ASMA Total “SI”	8	38,10%	13	61,90%	21
	6,20%		92,86%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Respiratorios últimos 12 meses” predice la Asma Total con una *Sensibilidad* = 61,90%, *Especificidad* = 99,18%; VPP = 92,86% y VPN = 93,80%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo de ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

**Antecedentes de “PITOS EJERCICIO/RECUPERACIÓN 12 MESES”:**

	PITOS EJERCICIO 12 M “NO”		PITOS EJERCICIO 12 M “SI”		TOTAL
ASMA Total “NO”	118	96,72%	4	3,28%	122
	91,47%		28,57%		
ASMA Total “SI”	11	52,38%	10	47,62%	21
	8,53%		71,43%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Ejercicio/Recuperación últimos 12 meses” predice la Asma Total con una *Sensibilidad* = 47,62%, *Especificidad* = 96,72%; VPP = 71,43% y VPN = 91,47%.

Mediante “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA NASALES 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “SI”		TOTAL
ASMA Total “NO”	99	80,49%	24	19,51%	123
	92,52%		64,86%		
ASMA Total “SI”	8	38,10%	13	61,90%	21
	7,48%		35,14%		
TOTAL	107		37		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Nasal 12 meses” predice la Asma Total con una *Sensibilidad* = 61,90%, *Especificidad* = 80,49%; VPP = 35,14% y VPN = 92,52%.

Mediante el “test Chi cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “SI”		TOTAL
ASMA Total “NO”	107	86,99%	16	13,01%	123
	91,45%		59,26%		
ASMA Total “SI”	10	47,62%	11	52,38%	21
	8,55%		40,74%		
TOTAL	117		27		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Ocular últimos 12 meses” predice la Asma Total con una *Sensibilidad* = 52,38%, *Especificidad* = 86,99%; VPP = 40,74% y VPN = 91,45%.

Mediante “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

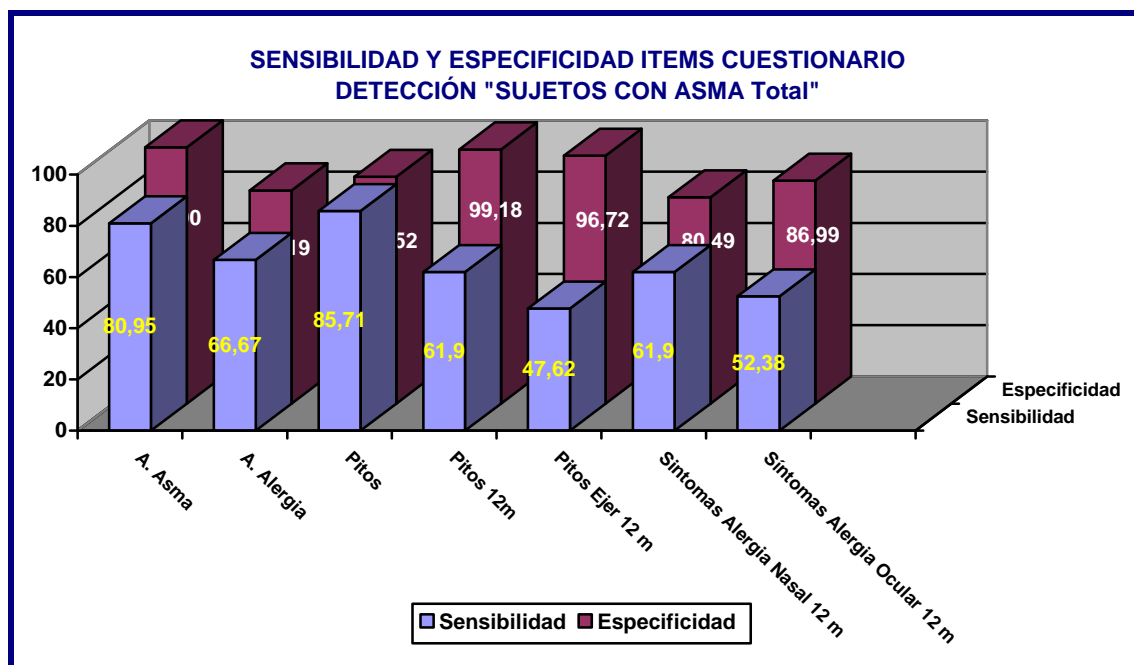
### **Resumen:**

En la tabla siguiente mostramos un resumen de los datos obtenidos mediante el estudio de correlación, entre el grupo de Asma Total y los principales factores de riesgo y síntomas respiratorios/alérgicos obtenidos mediante cuestionario.

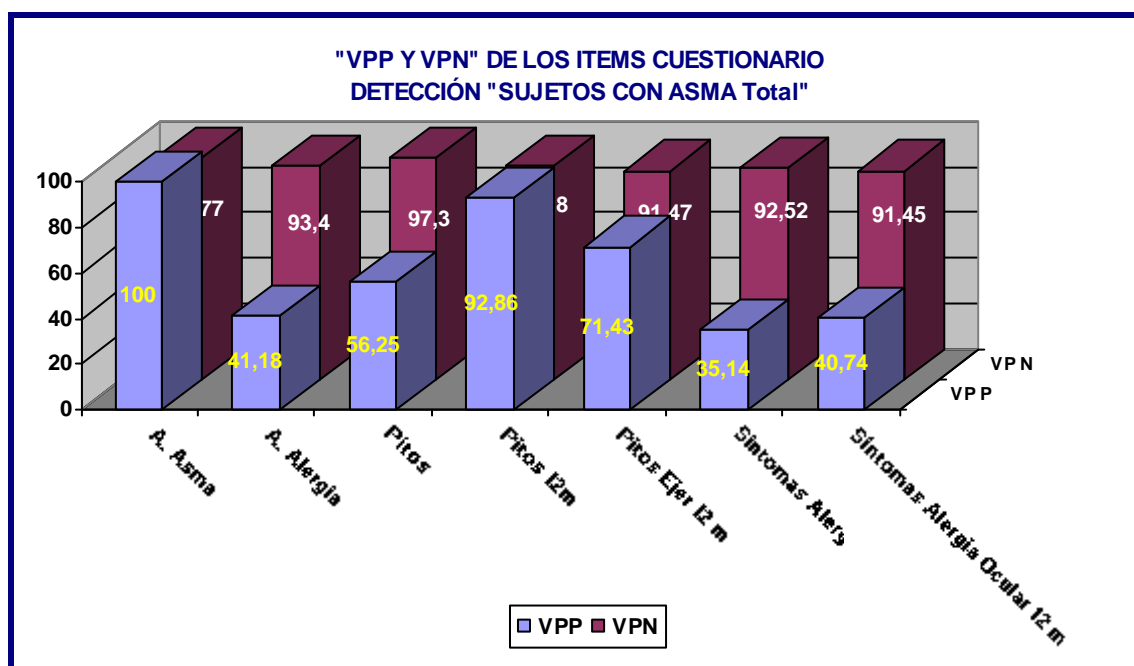
En ella, resumimos los datos de Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, y significación estadística de cada ítem evaluado, para detectar sujetos con Asma Total, sin necesidad de realizar un test específicos.

<b>“ITEM” EVALUADO</b>	<b>SENSIB.</b>	<b>ESPEC.</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>“p” valor)</b>
ANTECEDENTES ASMA	<b>80,95</b>	100,00	100,00	96,77	<0,0001
ANTECEDENTES ALERGIA	<b>66,67</b>	83,19	41,18	93,40	<0,0001
PITOS cualquier momento	<b>85,71</b>	88,52	56,25	97,30	<0,0001
PITOS 12 meses	<b>61,90</b>	99,18	92,86	93,80	<0,0001
PITOS EJERCICIO 12 meses	<b>47,62</b>	96,72	71,43	91,47	<0,0001
SINTOMAS ALERGIA NASAL	<b>61,90</b>	80,49	35,14	92,52	<0,0001
SINTOMAS ALERGIA OCULAR	<b>52,38</b>	86,99	40,74	91,45	<0,0001

En el gráfico, representamos los valores de Sensibilidad y Especificidad de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con ASMA Total**.



En el siguiente gráfico, representamos los datos sobre VPP y VPN de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con ASMA Total**.





G.6. ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO:Antecedente de “ASMA”:

	ASMA “NO”		ASMA “SI”		TOTAL
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “NO”	121	91,67%	11	8,33%	132
	97,58%		64,71%		
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “SI”	3	33,33%	6	66,66%	9
	2,42%		35,29%		
TOTAL	124		17		141

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Asma” predice el AIE con una *Sensibilidad* = 66,66%, una *Especificidad* = 91,67%; un VPP = 35,29% y un VPN = 97,58%.

Mediante “Test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

Antecedente de “ALERGIA”:

	ALERGIA “NO”		ALERGIA “SI”		TOTAL
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “NO”	103	78,63%	28	21,37%	131
	97,17%		82,35%		
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “SI”	3	33,33%	6	66,67%	9
	2,83%		17,65%		
TOTAL	106		34		140

La estadística mostró que “Antecedente Alergia” predice el AIE con una *Sensibilidad* = 66,67%, *Especificidad* = 78,63%; VPP = 17,65% y VPN = 97,17%.

Utilizando “test de Chi Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con alta significación estadística ( $p = 0,0059$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS”:**

	PITOS “NO”		PITOS “SI”		TOTAL
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “NO”	110	82,09%	24	17,91%	134
	99,10%		75,00%		
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “SI”	1	11,11%	8	88,89%	9
	0,90%		25,00%		
TOTAL	111		32		143

La estadística mostró que “Antecedente de Pitores” predice el AIE con una *Sensibilidad* = 88,89%, *Especificidad* = 82,09%; VPP = 25,00% y VPN = 99,10%.

Mediante “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

#### **Antecedente de “PITOS RESPIRATORIOS ULTIMOS 12 MESES”:**

	PITOS 12 M “NO”		PITOS 12 M “SI”		TOTAL
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “NO”	128	95,52%	6	4,48%	134
	99,22%		42,86%		
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “SI”	1	11,11%	8	88,89%	9
	0,78%		57,14%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Respiratorios últimos 12 meses” predice la AIE con una *Sensibilidad* = 88,89%, *Especificidad* = 95,52%; VPP = 57,14% y VPN = 99,22%.

Mediante “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

**Antecedentes de “PITOS EJERCICIO/RECUPERACIÓN 12 MESES”:**

	PITOS EJERCICIO 12 M “NO”		PITOS EJERCICIO 12 M “SI”		TOTAL
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “NO”	129	96,27%	5	3,73%	134
	100,00%		35,71%		
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “SI”	0	0,00%	9	100,00%	9
	0,00%		64,29%		
TOTAL	129		14		143

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Pitos Ejercicio/Recuperación últimos 12 meses” predice la AIE con una *Sensibilidad* = 100,00%, *Especificidad* = 96,27%; VPP = 64,29% y VPN = 100,00%.

Mediante “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA NASALES 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA NASAL 12 MESES “SI”		TOTAL
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “NO”	104	77,04%	31	22,96%	135
	97,20%		83,78%		
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “SI”	3	33,33%	6	66,67%	9
	2,80%		16,22%		
TOTAL	107		37		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Nasal 12 meses” predice la AIE con una *Sensibilidad* = 66,67%, *Especificidad* = 77,04%; VPP = 16,22% y VPN = 97,20%.

Mediante “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación con alta significación estadística ( $p = 0,0081$ ).

**Antecedente de “SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES”:**

	SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “NO”		SINTOMAS ALERGIA OCULAR 12 MESES “SI”		TOTAL
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “NO”	112	82,96%	23	17,04%	135
	95,73%		85,19%		
ASMA INDUCIDA EJERCICIO “SI”	5	55,56%	4	44,44%	9
	4,27%		14,81%		
TOTAL	117		27		144

El análisis estadístico mostró que el “Antecedente de Síntomas de Alergia Ocular últimos 12 meses” predice el AIE con una *Sensibilidad* = 44,44%, *Especificidad* = 82,96%; VPP = 14,81% y VPN = 95,73%.

Utilizando “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una relación carente de significación estadística ( $p = 0,0517$ ).

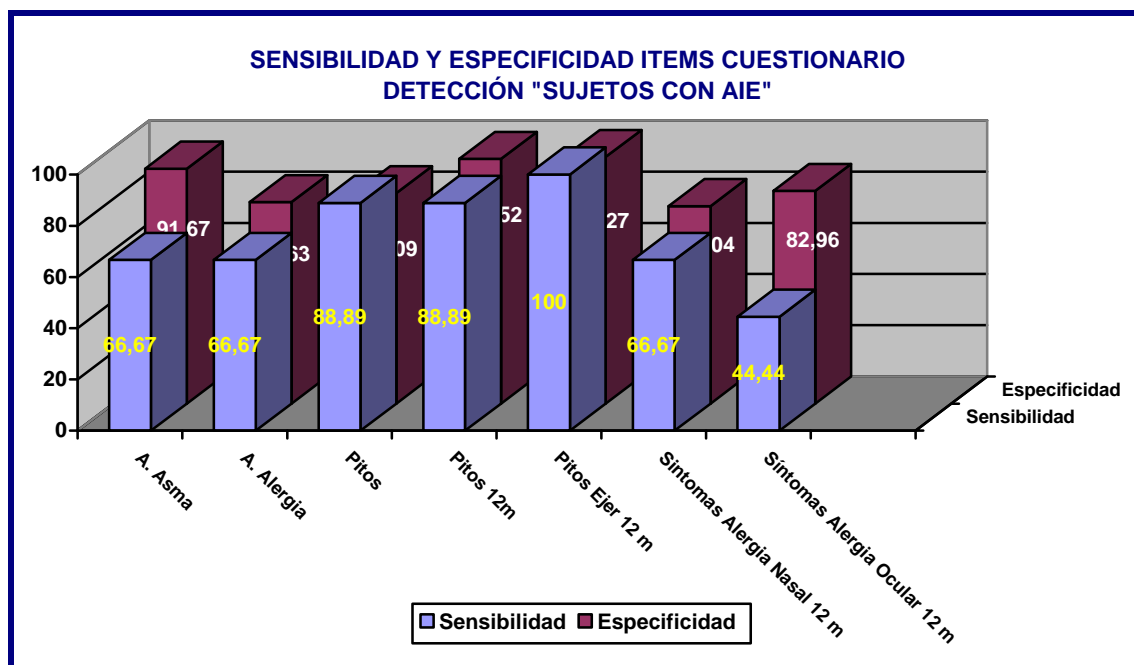
### **Resumen:**

En la tabla siguiente mostramos un resumen de los datos obtenidos mediante el estudio de correlación, entre el grupo de Asma Inducido por Ejercicio y los principales factores de riesgo y síntomas respiratorios/alérgicos obtenidos mediante cuestionario.

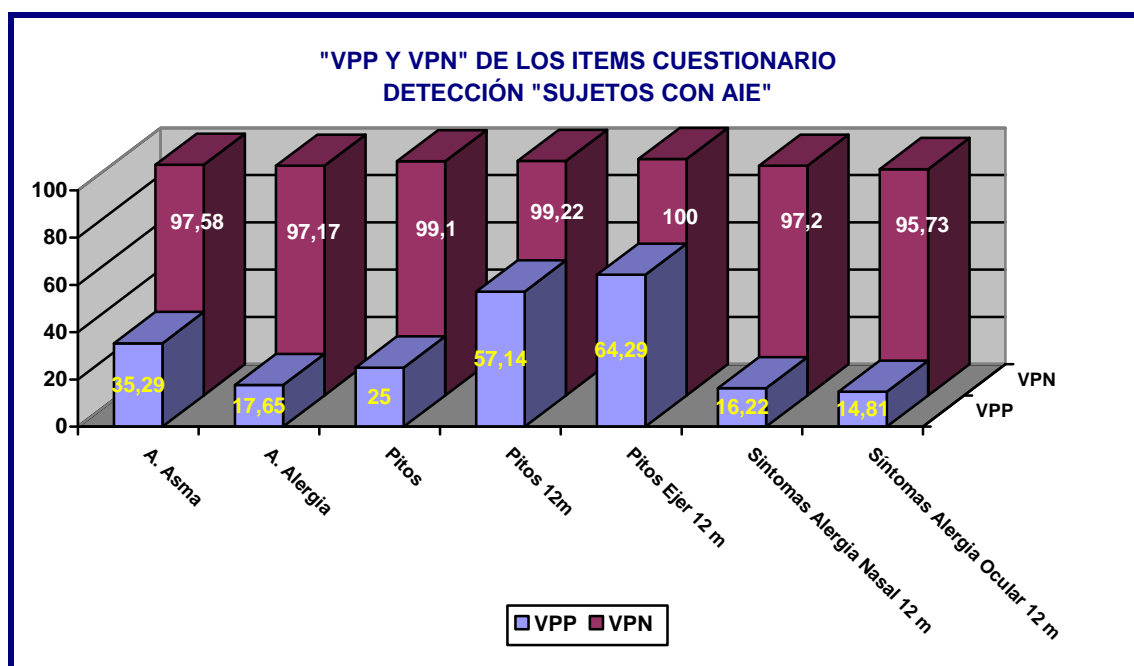
En ella, resumimos los datos de Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN, y significación estadística de cada ítem evaluado, para detectar sujetos con Asma Inducido por ejercicio, sin necesidad de realizar un test específicos.

“ITEM” EVALUADO	SENSIB.	ESPEC.	VPP	VPN	“p” valor)
ANTECEDENTES ASMA	66,67	91,67	35,29	97,58	<0,0001
ANTECEDENTES ALERGIA	66,67	78,63	17,65	97,17	0,0059
PITOS cualquier momento	88,89	82,09	25,00	99,10	<0,0001
PITOS 12 meses	88,89	95,52	57,14	99,22	<0,0001
PITOS EJERCICIO 12 meses	100,00	96,27	64,29	100,00	<0,0001
SINTOMAS ALERGIA NASAL	66,67	77,04	16,22	97,20	0,0081
SINTOMAS ALERGIA OCULAR	44,44	82,96	14,81	95,73	0,0517

En el gráfico, representamos los valores de Sensibilidad y Especificidad de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con AIE**.



En el siguiente gráfico, representamos los datos sobre VPP y VPN de los ítems del cuestionario evaluados para predecir **sujetos con AIE**.



## **B. ESPIROMETRÍA BASAL COMO FACTOR PREDICTIVO:**

Los resultados descriptivos, fueron expuestos en el capítulo correspondiente, para la muestra total y para los diferentes grupos muestrales establecidos.

A continuación evaluamos la relación existente entre cada uno de los parámetros espirométricos y la capacidad de predicción sobre cada grupo correspondiente (HRB Aislada, Alergia activa, Alergia total, Asma activa, Asma total, y especialmente sobre el AIE/BIE.

En segundo lugar, mostramos la relación existente entre los datos de la espirometría basal y la  $F_{E}NO$  basal.

Por último analizamos el poder predictivo de la espirometría basal sobre la máxima caída del  $FEV_{1.0}$ , variable tan importante en la definición de HRB, Asma y AIE/BIE.

### **B.1. VALOR PREDICTIVO ESPIROMETRÍA - GRUPOS MUESTRA:**

#### **G.1. HRB AISLADA:**

Aplicamos el test de la Suma de Rangos de Wilcoxon, para las variables numéricas/continuas espirométricas: % FVC referencia, %  $FEV_{1.0}$  referencia, % PEF referencia y  $FEF_{25-75\%}$  referencia, clasificadas por la variable “HRB Aislada”, mostrando los siguientes resultados:

Los valores de significación estadística, para estas relaciones, fueron de 0,9317; 0,1153; 0,0122 y 0,0519, respectivamente, para cada una de ellos.

#### **G.2. ALERGIA ACTIVA:**

Aplicamos el test de la Suma de Rangos de Wilcoxon, para las variables numéricas/continuas espirométricas: % FVC referencia, %  $FEV_{1.0}$  referencia, % PEF referencia y  $FEF_{25-75\%}$  referencia, clasificadas por la variable “Alergia Activa”, mostrando los siguientes resultados:

Los valores de significación estadística, para estas relaciones, fueron de 0,5582; 0,4542; 0,1849 y 0,5427, respectivamente, para cada uno de ellos.

### G.3. ALERGIA TOTAL:

Aplicamos el test de la Suma de Rangos de Wilconxon, para las variables numéricas/continuas espirométricas: % FVC referencia, % FEV<sub>1.0</sub> referencia, % PEF referencia y FEF<sub>25-75%</sub> referencia, clasificadas por la variable “Alergia Total”, mostrando los siguientes resultados:

Los valores de significación estadística, para estas relaciones, fueron de 0,4312; 0,9202; 0,0551 y 0,1710, respectivamente, para cada uno de ellos.

### G.4. ASMA ACTIVA:

Aplicamos el test de la Suma de Rangos de Wilconxon, para las variables numéricas/continuas espirométricas: % FVC referencia, % FEV<sub>1.0</sub> referencia, % PEF referencia y FEF<sub>25-75%</sub> referencia, clasificadas por la variable “Asma Activa”, mostrando los siguientes resultados:

Los valores de significación estadística, para estas relaciones, fueron de 0,8882; 0,6358; 0,5442 y 0,5866 respectivamente, para cada uno de ellos.

### G.5. ASMA TOTAL:

Aplicamos el test de la Suma de Rangos de Wilconxon, para las variables numéricas/continuas espirométricas: % FVC referencia, % FEV<sub>1.0</sub> referencia, % PEF referencia y FEF<sub>25-75%</sub> referencia, clasificadas por la variable “Asma Total”, mostrando los siguientes resultados:

Los valores de significación estadística, para estas relaciones, fueron de 0,4137, 0,11637, 0,5723 y 0,7489, respectivamente, para cada uno de ellos.



### G.6. ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO:

Aplicamos el test de la Suma de Rangos de Wilcoxon, para las variables numéricas/continuas espirométricas: % FVC referencia, % FEV<sub>1.0</sub> referencia, % PEF referencia y FEF<sub>25-75%</sub> referencia, clasificadas por la variable “AIE/BIE”, mostrando los siguientes resultados:

Los valores de significación estadística, para estas relaciones, fueron de 0,9353; 0,5109; 0,7330 y 0,5346, respectivamente, para cada uno de ellos.

A Continuación mostramos una tabla resumen con los datos de significación estadística de la relación entre los parámetros espirometría basal y los grupos establecidos en la muestra.

<b>“PARÁMETRO” EVALUADO</b>	<b>HRB Aislada</b>	<b>ALERGI A Activa</b>	<b>ALERGI A Total</b>	<b>ASMA Activa</b>	<b>ASMA Total</b>	<b>AIE/BIE</b>
<b>FVC</b>	0,9317	0,5582	0,4312	0,8882	0,4137	0,9353
<b>FEV<sub>1.0</sub></b>	0,1153	0,4542	0,9202	0,6358	0,11637	0,5109
<b>PEF</b>	<u>0,0122</u>	0,1849	0,0551	0,5442	0,5723	0,7330
<b>FEF<sub>25-75%</sub></b>	0,0519	0,5427	0,1710	0,5866	0,7489	0,5346

La única relación encontrada, con una significación estadística aceptable fue la del PEF como predictor del grupo de HRB aislada, mostrando una  $p < 0,05$  (0,122).

En general los parámetros espirométricos no son predictores de ninguno de los grupos establecidos.

## B.2. CORRELACIÓN PARÁMETROS ESPIROMETRÍA F<sub>E</sub>NO BASAL:

Mediante el coeficiente de correlación de Spearman, evaluamos la correlación entre los valores numéricos/continuos de los distintos parámetros espirométricos, con el valor de la F<sub>E</sub>NO basal, determinada antes de realizar el test de carrera libre.

En la tabla siguiente mostramos los datos de correlación y la significación estadística para cada parámetro evaluado.

“PARÁMETRO” EVALUADO	FENO BASAL (ppb)	
	Coeficiente Correlación “r”	Significación Estadística “p”
FVC	0,13104	0,1149
FEV <sub>1.0</sub>	0,18091	<u>0,0289</u>
PEF	0,13049	0,1165
FEF <sub>25-75%</sub>	0,14475	0,0813

La única relación encontrada, con una significación estadística aceptable, apareció cuando comparamos el FEV<sub>1.0</sub> con la F<sub>E</sub>NO basal, mostrando una  $p < 0,05$  (0,0289).

### B.3. VALOR PREDICTIVO ESPIROMETRÍA – CAÍDA FEV<sub>1.0</sub>:

Por el mismo procedimiento, evaluamos la correlación entre los valores numéricos/continuos de los distintos parámetros espirométricos con el porcentaje máximo de caída del FEV<sub>1.0</sub> en la fase de recuperación post-esfuerzo, tras test de carrera libre.

De la misma manera exponemos los resultados en la tabla siguiente:

“PARÁMETRO” EVALUADO	MÁXIMO % CAMBIO FEV <sub>1.0</sub>	
	Coefficiente Correlación “r”	Significación Estadística “p”
FVC	0,3162	0,8882
FEV <sub>1.0</sub>	0,6951	0,6358
PEF	0,1117	0,5442
FEF <sub>25-75%</sub>	0,2554	0,5866

Tras comparar todos los parámetros, ninguna de las comparaciones realizadas, mostró significación estadística.

### C. LA F<sub>E</sub>NO BASAL COMO FACTOR PREDICTIVO:

En primer lugar queremos mostrar los resultados obtenidos, tras analizar la relación existente entre la **F<sub>E</sub>NO basal** y el **cambio del FEV<sub>1.0</sub>**, parámetro espirométrico que puede determinar la definición de la mayoría de los grupos creados: HRB Aislada, Asma Activa, Asma Total y Asma Inducido por Ejercicio.

En segundo lugar expondremos las relaciones entre la **F<sub>E</sub>NO basal** y los diferentes **grupos creados**. Esto nos permitira evaluar si los valores basales de NO espirado pueden ser de utilidad en la predicción de los diferentes diagnósticos establecidos, entre ellos el de AIE.

#### C.1. F<sub>E</sub>NO BASAL PREDICTOR MAXIMO CAMBIO FEV<sub>1.0</sub>:

Recordamos los datos descriptivos de ambas variables, F<sub>E</sub>NO basl y Máxima caída del FEV<sub>1.0</sub> tras el test de provocación con carrera libre, expresadas de forma continua/numérica, y los reproducimos en el cuadro siguiente:

	N	MEDIA	DESV. EST.	RANGO	MEDIANA
<b>F<sub>E</sub>NO PRE</b>	146	<b>26,89</b>	29,72	(4,00) –(156,50)	13,95
<b>↕FEV<sub>1.0</sub> basal post-ejercicio</b>	146	<b>-11,67</b>	11,29	(-76,21) –(10,40)	8,85

Aplicando la correlación de Spearman para variables numéricas continuas, no categorizadas, obtuvimos una **correlación negativa ( $r = - 0,23494$ )** con una clara **significación estadística ( $p = 0,0043$ )**.

Esto significa que a mayor F<sub>E</sub>NO basal, menor valor y por tanto mayor caída porcentual del FEV<sub>1.0</sub> post-esfuerzo tras test de carrera libre.

**C.2. F<sub>E</sub>NO BASAL “Continúa” PREDICTOR GRUPOS MUESTRA:****G.1. HRB AISLADA:**

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>HRB Aislada “NO”</b>	103	7620,50	7570,50	232,92	<b>73,98</b>
<b>HRB Aislada “SI”</b>	43	3110,50	3160,50	232,92	<b>72,33</b>

Los sujetos con HRB mostraron una F<sub>E</sub>NO basal media de **25,22** vs 27,59 ppb para el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *carente de significación estadística* ( $p = 0,8320$ ).

**G.2. ALERGIA ACTIVA:**

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>ALERGIA Activa “NO”</b>	118	7600,50	8555,0	192,53	<b>64,41</b>
<b>ALERGIA Activa “SI”</b>	26	2839,50	1885,0	192,53	<b>109,21</b>

Los sujetos con Alergia activa mostraron una  $F_{E}NO$  basal media de **56,31** vs **20,70** ppb en el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, la relación encontrada fue *estadísticamente significativa* ( $p < 0,0001$ ).

### G.3. ALERGIA TOTAL:

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>ALERGIA Total “NO”</b>	108	6817,50	7938,00	224,21	<b>63,12</b>
<b>ALERGIA Total “SI”</b>	38	3913,50	2793,00	224,21	<b>102,98</b>

Los sujetos con Alergia total mostraron una  $F_{E}NO$  basal media de **48,88** vs **19,16** ppb en el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *estadísticamente significativa* ( $p < 0,0001$ ).

### G.4. ASMA ACTIVA:

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>ASMA Activa “NO”</b>	135	9354,0	9922,50	134,87	<b>69,28</b>
<b>ASMA Activa “SI”</b>	11	1377,00	808,50	134,87	<b>125,18</b>

Los sujetos con Asma activa mostraron una F<sub>E</sub>NO basal media de **81,08** vs 22,48 ppb en el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *estadísticamente significativa* ( $p < 0,0001$ ).

#### G.5. ASMA TOTAL:

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>ASMA Total “NO”</b>	125	8554,20	9187,50	179,31	<b>68,43</b>
<b>ASMA Total “SI”</b>	21	2176,50	1543,50	179,31	<b>103,64</b>

Los sujetos con Asma total mostraron una F<sub>E</sub>NO basal media de **53,97** vs 22,34 ppb en el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *estadísticamente significativa* ( $p = 0,0006$ ).

#### G.6. AIE/BIE:

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>AIE/BIE “NO”</b>	137	9597,00	10069,50	122,89	<b>70,05</b>
<b>AIE/BIE “SI”</b>	9	1134,00	661,50	122,89	<b>126,00</b>

Los sujetos con AIE/BIE mostraron una  $F_{E}NO$  basal media de **86,66** vs 22,97 ppb en el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *estadísticamente significativa* ( $p = 0,0002$ ).

### C.3. $F_{E}NO$ BASAL “Categorizada” PREDICTOR GRUPOS MUESTRA:

#### G.1. HRB AISLADA:

*\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 12 ppb:*

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 12		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 12		TOTAL
<b>HRB Aislada “NO”</b>	42	<b>40,78%</b>	61	59,22%	103
	<b>67,74%</b>		72,62%		
<b>HRB Aislada “SI”</b>	20	46,51%	23	<b>53,49%</b>	43
	32,26%		<b>27,38%</b>		
<b>TOTAL</b>	62		84		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  12 ppb” predice la “HRB Aislada” con una *Sensibilidad* = 53,39%, *Especificidad* = 40,78%; *VPP* = 27,38% y *VPN* = 67,74%.



Utilizando el “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, **no mostró significación estadística** alguna ( $p = 0,5228$ ).

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 20 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 20		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 20		TOTAL
<b>HRB Aislada “NO”</b>	63	<b>61,17%</b>	40	38,83%	103
	<b>68,48%</b>		74,07%		
<b>HRB Aislada “SI”</b>	29	67,74%	14	<b>32,56%</b>	43
	31,52%		<b>25,93%</b>		
<b>TOTAL</b>	92		54		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  20 ppb” predice la “HRB Aislada” con una *Sensibilidad* = 32,56%, *Especificidad* = 61,17%; VPP = 25,93% y VPN = 68,48%.

Utilizando el “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, **no mostró significación estadística** alguna ( $p = 0,4739$ ).

G.2. ALERGIA ACTIVA:

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 12 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 12		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 12		TOTAL
ALERGIA Activa “NO”	56	47,46%	62	52,54%	118
	93,33%		73,81%		
ALERGIA Activa “SI”	4	15,38%	22	84,62%	26
	6,67%		26,19%		
TOTAL	60		84		144

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  12 ppb” predice la “Alergia Activa” con una *Sensibilidad* = 84,62%, *Especificidad* = 47,46%; VPP = 26,19% y VPN = 93,33%.

Utilizando el “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una **alta significación estadística** ( $p = 0,0027$ ).

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 20 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 20		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 20		TOTAL
<b>ALERGIA Activa</b> <b>“NO”</b>	85	<b>72,03%</b>	33	27,97%	118
	<b>94,44%</b>		61,11%		
<b>ALERGIA Activa</b> <b>“SI”</b>	5	19,23%	21	<b>80,77%</b>	26
	5,56%		<b>38,89%</b>		
<b>TOTAL</b>	90		54		144

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  12 ppb” predice la “Alergia Activa” con una *Sensibilidad* = 80,77%, *Especificidad* = 72,03%; VPP = 38,89% y VPN = 94,44%.

Utilizando el “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una *muy alta significación estadística* ( $p < 0,0001$ ).

G.3. ALERGIA TOTAL:

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 12 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 12		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 12		TOTAL
ALERGIA Total “NO”	54	50,00%	54	50,00%	108
	87,10%		64,29%		
ALERGIA Total “SI”	8	21,05%	30	78,95%	70
	12,90%		35,71%		
TOTAL	62		84		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  12 ppb” predice la “Alergia Total” con una *Sensibilidad* = 78,95%, *Especificidad* = 50,00%; VPP = 35,71% y VPN = 87,10%.

Utilizando el “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una *significación estadística alta* ( $p = 0,0019$ ).

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 20 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 20		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 20		TOTAL
ALERGIA Total “NO”	81	75,00%	27	25,00%	108
	88,04%		50,00%		
ALERGIA Total “SI”	11	28,95%	27	71,05%	38
	11,96%		50,00%		
TOTAL	92		54		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  20 ppb” predice la “Alergia Total” con una *Sensibilidad* = 71,05%, *Especificidad* = 75,00%; VPP = 50,00% y VPN = 88,04%.

Utilizando el “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una *significación estadística muy alta* ( $p < 0,0001$ ).

G.4. ASMA ACTIVA:

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 12 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	<b><math>F_{E}NO</math> basal &lt; 12</b>		<b><math>F_{E}NO</math> basal <math>\geq</math> 12</b>		<b>TOTAL</b>
<b>ASMA Activa “NO”</b>	61	<b>45,19%</b>	74	54,81%	135
	<b>98,39%</b>		88,10%		
<b>ASMA Activa “SI”</b>	1	9,09%	10	<b>90,91%</b>	11
	1,61%		<b>11,90%</b>		
<b>TOTAL</b>	62		84		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  12 ppb” predice el “Asma Activa” con una *Sensibilidad* = 90,91%, *Especificidad* = 45,19%; VPP = 11,90% y VPN = 98,39%.

Utilizando el “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró **significación estadística moderada** ( $p = 0,0247$ ).

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 20 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 20		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 20		TOTAL
ASMA Activa “NO”	91	67,41%	44	32,59%	135
	98,91%		81,48%		
ASMA Activa “SI”	1	9,09%	10	90,91%	11
	1,09%		18,52%		
TOTAL	92		54		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  20 ppb” predice el “Asma Activa” con una *Sensibilidad* = 90,91%, *Especificidad* = 67,41%; VPP = 18,52% y VPN = 98,91%.

Utilizando el “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una *significación estadística muy alta* ( $p = 0,0002$ ).

G.5. ASMA TOTAL:

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 12 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	<b><math>F_{E}NO</math> basal &lt; 12</b>		<b><math>F_{E}NO</math> basal <math>\geq</math> 12</b>		<b>TOTAL</b>
<b>ASMA Total “NO”</b>	58	<b>46,40%</b>	67	53,60%	125
	<b>93,55%</b>		79,76%		
<b>ASMA Total “SI”</b>	4	19,05%	17	<b>80,95%</b>	21
	6,45%		<b>20,24%</b>		
<b>TOTAL</b>	62		84		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  12 ppb” predice el “Asma Total” con una *Sensibilidad* = 80,95%, *Especificidad* = 46,40%; VPP = 20,24% y VPN = 93,55%.

Utilizando el “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una *significación estadística* ( $p = 0,0190$ ).



\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 20 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 20		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 20		TOTAL
ASMA Total “NO”	85	68,00%	40	32,00%	125
	92,39%		74,07%		
ASMA Total “SI”	7	33,33%	14	66,67%	21
	7,61%		25,93%		
TOTAL	92		54		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  20 ppb” predice el “Asma Total” con una *Sensibilidad* = 66,67%, *Especificidad* = 68,00%; VPP = 25,93% y VPN = 92,39%.

Utilizando el “test de Chi-Cuadrado”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una *significación estadística alta* ( $p = 0,0023$ ).

G.6. AIE/BIE:

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 12 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 12		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 12		TOTAL
<b>AIE/BIE “NO”</b>	61	44,53%	76	55,47%	137
	98,39%		90,48%		
<b>AIE/BIE “SI”</b>	1	11,11%	8	88,89%	9
	1,61%		9,52%		
<b>TOTAL</b>	62		84		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  12 ppb” predice el “AIE/BIE” con una *Sensibilidad* = 88,89%, *Especificidad* = 44,53%; VPP = 9,52% y VPN = 98,39%.

Utilizando el “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, ***no mostró significación estadística*** ( $p = 0,0788$ ).

\* Categorizando la  $F_{E}NO$  basal con un corte en 20 ppb:

Los datos descriptivos se han descrito en el capítulo correspondiente. En la siguiente tabla de contingencia, describimos los resultados derivados de la comparación estadística:

	$F_{E}NO$ basal < 20		$F_{E}NO$ basal $\geq$ 20		TOTAL
$AIE/BIE$ “NO”	91	66,42%	46	33,58%	137
	98,91%		85,19%		
$AIE/BIE$ “SI”	1	11,11%	8	88,89%	9
	1,09%		14,81%		
TOTAL	92		54		146

El análisis estadístico mostró que la “ $F_{E}NO$  basal  $\geq$  20 ppb” predice el “ $AIE/BIE$ ” con una *Sensibilidad* = 88,89%, *Especificidad* = 66,42%; VPP = 14,81% y VPN = 98,91%.

Utilizando el “test Exacto de Fisher”, el estudio comparativo entre ambas variables categorizadas, mostró una *significación estadística alta* ( $p = 0,0016$ ).

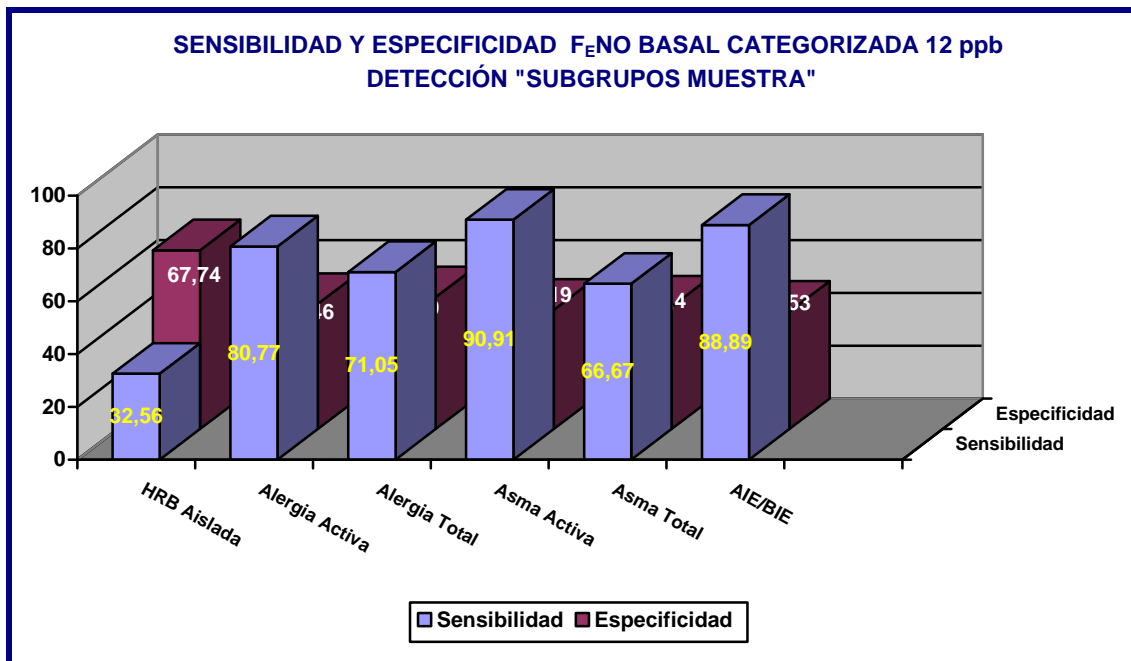
A continuación mostramos los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, de la  $F_{E}NO$  basal categorizada mediante un corte en 12 ppb, como predictor de los diferentes grupos de la muestra.

“ITEM” EVALUADO	SENSIB.	ESPEC.	VPP	VPN	“p” valor)
HRB Aislada	44,29	67,74	57,41	57,61	0,5228
ALERGIA Activa	84,62	47,46	26,19	93,33	<u>0.0027</u>
ALERGIA Total	78,95	50,00	35,71	87,10	<u>0.0019</u>
ASMA Activa	90,91	45,19	11,90	98,39	0,0247
ASMA Total	80,95	46,40	20,24	93,55	<u>0.0190</u>
AIE/BIE	88,89	44,53	9,52	98,39	<u>0.0788</u>

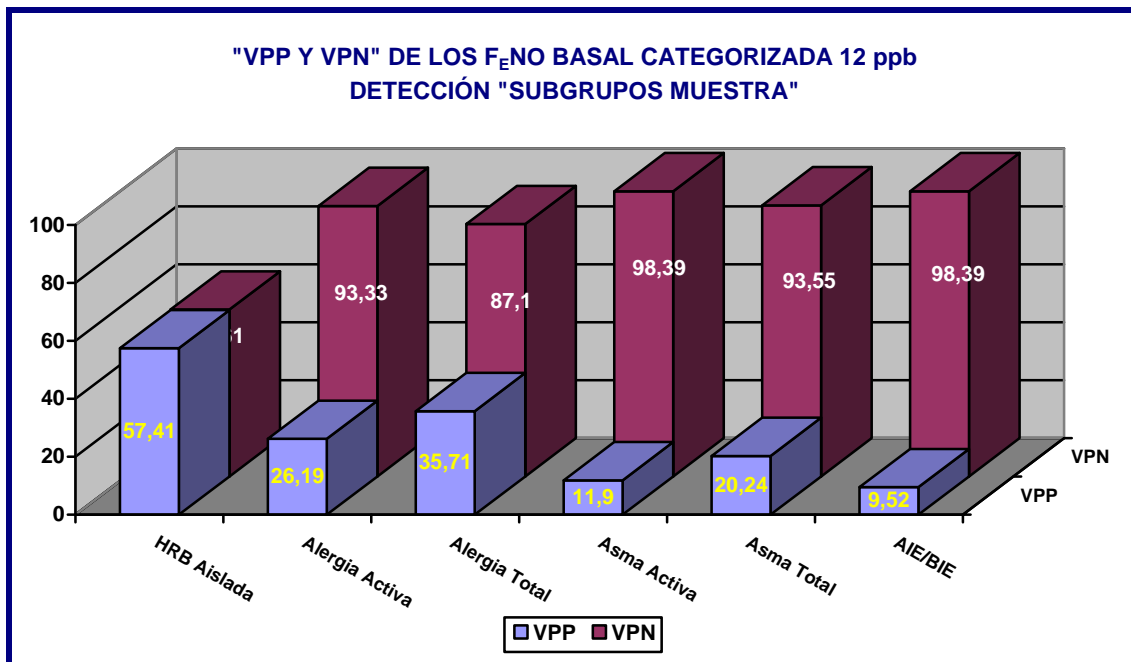
En la siguiente tabla mostramos los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, de la  $F_{E}NO$  basal categorizada mediante un corte en 20 ppb, como predictor de los diferentes grupos de la muestra.

“ITEM” EVALUADO	SENSIB.	ESPEC.	VPP	VPN	“p” valor)
HRB Aislada	32,56	61,17	25,93	68,48	0,4739
ALERGIA Activa	80,77	72,03	38,39	94,44	<u>&lt;0.0001</u>
ALERGIA Total	71,05	75,00	50,00	88,04	<u>&lt;0.0001</u>
ASMA Activa	90,91	67,41	18,52	98,91	<u>0.0002</u>
ASMA Total	66,67	68,00	25,93	92,39	<u>0.0023</u>
AIE/BIE	88,89	66,42	14,81	98,91	<u>0.0016</u>

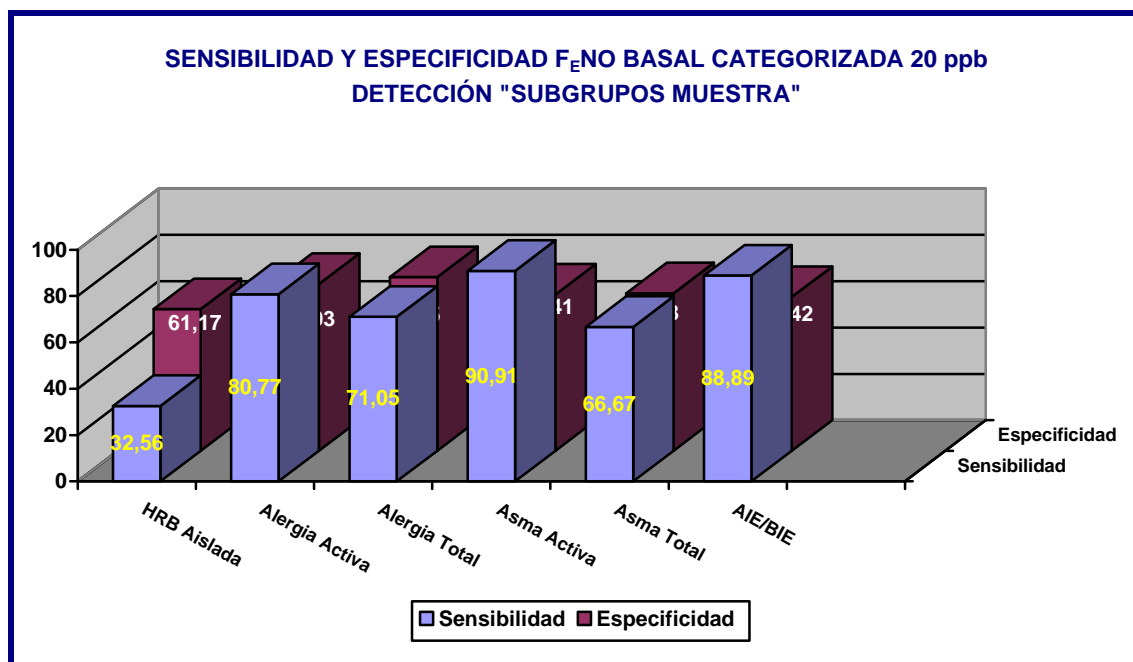
En el gráfico, mostramos los valores de *Sensibilidad y Especificidad de la  $F_{ENO}$  basal categorizada, por un corte en 12 ppb, para predecir los Grupos de la muestra:*



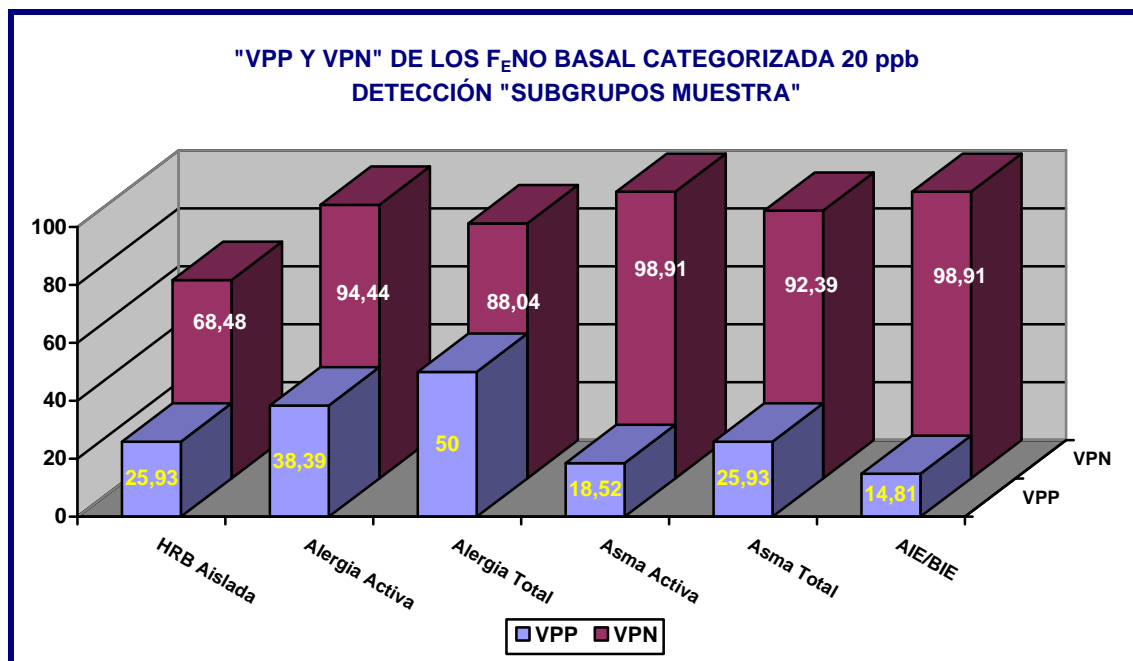
En el siguiente gráfico, representamos los datos sobre *VPP y VPN de la  $F_{ENO}$  basal categorizada, por un corte en 12 ppb, para predecir los Grupos de la muestra.*



En el gráfico, mostramos los valores de *Sensibilidad y Especificidad de la  $F_{E\text{NO}}$  basal, categorizada por un corte en 20 ppb, para predecir los Grupos de la muestra.*



En el siguiente gráfico, representamos los datos sobre *VPP y VPN de la  $F_{E\text{NO}}$  basal categorizada, por un corte en 20 ppb, para predecir los Grupos de la muestra.*



**D. F<sub>E</sub>NO POST-ESFUERZO COMO FACTOR PREDICTIVO:**

Los datos descriptivos de la F<sub>E</sub>NO, en la fase de recuperación de la carrera libre, han sido descritos en el capítulo correspondiente.

En este apartado queremos, en primer lugar, mostrar los resultados obtenidos, tras analizar la relación existente entre el “**Máximo cambio de la F<sub>E</sub>NO post-esfuerzo**” y el “**Máximo cambio del FEV<sub>1.0</sub>**”, parámetro espirométrico que interviene en la definición de los grupos ya comentados: HRB Aislada, Alergia Activa, Alergia Total, Asma Activa, Asma Total y Asma Inducido por Ejercicio.

En segundo lugar expondremos las relaciones entre el “**Máximo cambio de la F<sub>E</sub>NO post-esfuerzo**” y los diferentes **Grupos creados**. Esto nos permitira evaluar si el comportamiento de la F<sub>E</sub>NO post-esfuerzo tiene alguna utilidad en la predicción de los diferentes diagnósticos establecidos, entre ellos el de AIE.

**D.1. MÁXIMO % ↑ F<sub>E</sub>NO POST-ESFUERZO PREDICTOR MÁXIMO % ↑ FEV<sub>1.0</sub>:**

Recordamos los datos descriptivos de ambas variables, “Máxima % caída de la F<sub>E</sub>NO post-esfuerzo” y “Máxima % caída del FEV<sub>1.0</sub> post-esfuerzo”, tras test de carrera libre, expresadas de forma continua/numérica, en el cuadro siguiente:

	<b>N</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESV. EST.</b>	<b>RANGO</b>	<b>MEDIANA</b>
<b>Máximo %↑ F<sub>E</sub>NO Post-Ejercicio</b>	146	<b>-30,05</b>	24,12	(-67,30) – (172,50)	-31,64
<b>Máximo %↑ FEV<sub>1.0</sub> Post-Ejercicio</b>	146	<b>-11,67</b>	11,29	(-76,21) – (10,40)	-8,85

Aplicando la correlación de Spearman para variables numéricas continuas, no categorizadas, obtuvimos una correlación positiva ( $r = 0,11950$ ) con una escasa significación estadística ( $p = 0,1508$ ).

Esto significa que a mayor “Caída de la  $F_{ENO}$  post-esfuerzo, correspondería una mayor caída porcentual del  $FEV_{1.0}$  post-esfuerzo tras test de carrera libre, todo ello sin clara significación estadística con la muestra utilizada.

## **D.2. MÁXIMO % $\uparrow$ $F_{ENO}$ POST-ESFUERZO PREDICTOR GRUPOS MUESTRA:**

### **G.1. HRB AISLADA:**

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>HRB Aislada “NO”</b>	103	7596,50	7570,50	232,92	<b>73,74</b>
<b>HRB Aislada “SI”</b>	43	3135,00	3160,50	232,92	<b>72,90</b>

Los sujetos con HRB aislada mostraron una caída máxima de la  $F_{ENO}$  post-ejercicio del **26,80** vs un **31,41%** el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *carente de significación estadística* ( $p = 0,9147$ ).



G.2. ALERGIA ACTIVA:

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>ALERGIA Activa “NO”</b>	118	8314,0	8555,0	192,53	<b>70,45</b>
<b>ALERGIA Activa “SI”</b>	26	2126,00	1885,0	192,53	<b>81,76</b>

Los valores medios de la máxima caída de la F<sub>E</sub>NO en los sujetos con Alergia activa fueron del **29,6** vs 29,95% en el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *carente de significación estadística* ( $p = 0,2137$ ).

G.3. ALERGIA TOTAL:

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>ALERGIA Total “NO”</b>	108	8208,50	7938,00	224,21	<b>72,31</b>
<b>ALERGIA Total “SI”</b>	38	2522,50	2793,00	224,21	<b>76,88</b>

Los valores medios de la máxima caída de la F<sub>E</sub>NO post-ejercicio en los sujetos con Alergia total fueron del **31,86** vs 29,42% en el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *carente de significación estadística* ( $p = 0,2305$ ).

G.4. ASMA ACTIVA:

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
ASMA Activa “NO”	135	9924,00	9922,50	134,87	<b>73,51</b>
ASMA Activa “SI”	11	807,00	808,50	134,87	<b>73,36</b>

Los valores medios de la máxima caída de  $F_{E}NO$  post-esfuerzo fueron del **32,01** vs 29,89% en el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *carente de significación estadística* ( $p = 0,9941$ ).

G.5. ASMA TOTAL:

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
ASMA Total “NO”	125	9144,00	9187,50	179,32	<b>73,15</b>
ASMA Total “SI”	21	1587,00	1543,50	179,32	<b>75,57</b>

Los valores medios de la máxima caída de la  $F_{E}NO$  post-ejercicio fueron del **31,15** vs 29,87% en el resto de la muestra estudiada. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *carente de significación estadística* ( $p = 0,6764$ ).

G.6. AIE/BIE:

	N	SUMA DATOS	ESPERADO BAJO HO	DESV. EST. BAJO HO	MEDIA
<b>AIE/BIE “NO”</b>	137	10028,00	10069,50	122,89	<b>73,19</b>
<b>AIE/BIE “SI”</b>	9	703,00	661,50	122,89	<b>78,11</b>

Los valores medios de la máxima caída de la  $F_{E}NO$  post-ejercicio en el grupo de AIE/BIE fueron del **30,69** vs *30,01%* en el resto de la muestra. Aplicando el test de suma de rangos de Wilcoxon, para la comparación de variables categóricas y continuas, obtuvimos una relación *carente de significación estadística* ( $p = 0,7392$ ).

## **VII. DISCUSIÓN:**



## **1. DISCUSIÓN RESULTADOS DESCRIPTIVOS MUESTRA TOTAL:**

### **A. RESULTADOS CUESTIONARIO:**

#### **A.1. DATOS DEPORTIVOS:**

La población estudiada mostró un nivel de práctica deportiva que cuantificamos por diferentes medios y parámetros.

Valorando el tiempo dedicado al mismo, hemos encontrado una participación en actividades deportivas con una frecuencia de 1 hora diaria y con una media de 1,8 días/semana.

Este valor es significativamente inferior a los datos obtenidos en el estudio sobre hábitos deportivos de la población en la Comunidad de Madrid, donde la media semanal de práctica fue superior a 2 días/semana en el 79,6% de la población encuestada (610).

#### **A.2. FACTORES RIESGO AMBIENTAL:**

El porcentaje de sujetos que hace deporte con factores de riesgo ambiental, fue del 29,9%, 16,2%, 11,27% y 8,51% para la contaminación, aire seco, aire frío y polen, respectivamente. La exposición al polvo fue rara, afectando al 1,41% de la población.

Todos estos factores: la contaminación (124), el aire seco (314), el aire frío (125, 128, 129, 131, 138, 611) y el polen (93, 144, 147, 254, 255), se consideran de riesgo para enfermedad asmática, tanto genérica como relacionada con ejercicio.

De todos los factores ambientales descritos, es importante destacar que los pólenes representan el factor de mayor riesgo pues ocasiona el 31,5% de los casos de alergia (612). En nuestro estudio afectó al 8,51% de los encuestados.

Los ácaros del polvo, son considerados el tercer factor de riesgo, pues ocasionan el 25,3% de los casos de alergia (612). . En nuestro estudio hubo un escaso porcentaje de sujetos afectados por este factor, tan sólo el 1,41% de los casos.

### **A.3. FACTORES RIESGO CLÍNICOS:**

#### **\* Antecedente de Asma:**

El porcentaje de la muestra que contestó afirmativamente al antecedente de asma, alcanzó al 12,06% de la población, un valor medio si consideramos los datos de la literatura.

Existen algunos estudios publicados que muestran porcentajes del “antecedente asma” superiores a los encontrados en nuestra muestra, alcanzando un 14% en alguno de ellos (161).

Igualmente en el último estudio del ISAAC fase III España, describieron una prevalencia superior de dicho “antecedente de asma”, tanto en las muestras de la Comunidad de Madrid (14,2%), como en el conjunto del territorio nacional (14,3%) (171).

Por el contrario, existen numerosos estudios elaborados con población infantil, en los que el “antecedente de asma”, apareció en porcentajes inferiores a los relatados por nosotros. Estos porcentajes fueron del 5,5 y 12% (155), 9% (159); 9,6% (160), 11% (91) y 10,2% (167).

#### **\* Antecedente de Alergia:**

El porcentaje de los sujetos de nuestra muestra que contestó afirmativamente a esta cuestión alcanzó el 24,9%, cifra muy similar a la publicada en un estudio nacional en nuestro país sobre prevalencia de alergia en la población adulta española (612).

En el se relataron cifras de un 21,6% para el conjunto de la población, afectando algo más, 24,2% a los habitantes de la Comunidad de Madrid, y mostrando cifras todavía mayores, del 26,9%, en el grupo de edad más joven, en el que se incluiría nuestra muestra poblacional.

En un estudio Europeo, aplicando los criterios del “ARIA 2008 Update” (613) para definir la rinitis alérgica, aparece una prevalencia de un 25% entre la población europea y del 21,5% de los españoles encuestados (614).

En cualquier caso, no debemos olvidar que los porcentajes de alergia obtenidos por cuestionario sobrestiman los resultados (duplicándolos), si los comparamos con los obtenidos mediante determinación de IgE específica, tal como demostraron otros autores (615, 616).

\* Pitos Respiratorios cualquier momento:

El porcentaje de sujetos de nuestro estudio que contestó afirmativamente a esta cuestión, alcanzó el 22,38%, lo que representa uno de los porcentajes más altos de los publicados hasta este momento.

No alcanzamos los porcentajes del estudio de *Austin y col* (161), que mostraron un 25% de casos con “pitos en cualquier momento” en una muestra niños escoceses de 12-13 años (161).

Tampoco superamos, pero estuvimos en la línea de los resultados de un estudio realizado en la región de South Wales, área de gran prevalencia de asma.

En este proyecto, un grupo de niños de 12 años mostraron “pitos en cualquier momento”, en un 22% de los casos, en el corte realizado en el año 1988 (155).

Sin embargo mostramos valores claramente superiores a los encontrados en el estudio de *Busquets y col* (91), realizado con niños con edades similares a nuestra población diana, y aplicando el mismo cuestionario.

Ellos encontraron un 16% de los sujetos con antecedente de “pitos en cualquier momento.

Igualmente superamos los datos publicados recientemente, correspondientes a la *Fase III España del ISAAC*, en el que mostraron que un 19,6% de los chicos encuestados presentaron en el pasado “pitos en cualquier momento” para el conjunto de la muestra nacional española y un 19,7% para los niños encuestados de la Comunidad de Madrid (171).



\* Pitos respiratorios últimos 12 meses:

Mediante el cuestionario, obtuvimos un 9,79% de sujetos que contestaron positivamente a esta cuestión, resultando un valor medio-bajo si tenemos en cuenta los datos publicados hasta el momento.

En una reciente revisión sobre la presencia de “pitos recientes” a nivel internacional, publicada recientemente por *Patel y col* (173), se aprecia un amplio rango en los resultados.

En el estudio destacan la existencia de países con alta, media y baja prevalencia.

En el extremo superior, con mayor prevalencia se encuentra el Reino Unido, con un 32,2% respuestas positivas.

En el extremo inferior, con menor prevalencia aparece Etiopía con, tan sólo, el 1,7% de afectados.

Los datos referidos a Europa, correspondientes a este mismo estudio, consideran zonas de baja prevalencia aquellas con porcentajes inferiores al 10%, mientras que países como Bulgaria, República Checa, Irlanda y Noruega son considerados con altas prevalencias, pues muestran porcentajes del 14,5; 14,7; 17,4 y 13,6%, respectivamente.

Según este criterio, nuestros datos se considerarían de baja prevalencia, pues no alcanzan el 10% de afectados.

Al margen del estudio de *Patel y col*, encontramos algún estudio como el de *Burr y col* (155), que con un 6% de casos, muestran porcentajes de “pitos últimos 12 meses” inferiores a los nuestros y por tanto considerados de baja prevalencia según los criterios de *Patel y col* (173).

Por el contrario, hay otros estudios como el de *Busquets y col* (91), que obtuvieron prevalencias del 14%, consideradas altas de acuerdo a los criterios de *Patel y col* (173), y claramente superiores a los obtenidos en nuestra muestra.

Igualmente, en los datos publicados de la *fase III España del ISAAC* (171), se aprecia un el porcentaje de “pitos en los últimos 12 meses” del 16,2% en la muestra nacional y un 16,9% en la muestra perteneciente a la Comunidad de Madrid. Estos valores se consideran de alta prevalencia, según *Patel y col* (173), y son superiores a los obtenidos en nuestra muestra.

\* Pitos respiratorios durante ejercicio últimos 12 meses:

Los datos de nuestro estudio muestran un 9,79 % de sujetos que presentan pitos recientes, últimos 12 meses, relacionados con ejercicio. Este valor puede considerarse bajo si lo comparamos con los datos de la literatura.

Así, en el estudio de Busquets y col (91), se describió la presencia de pitos relacionados con el ejercicio, en el 19% de los casos, valor muy superior al encontrado en nuestra muestra.

Igualmente, los datos correspondientes a la fase III España del ISAAC (171), mostraron “sibilancias con el ejercicio en los últimos 12 meses” en el 16,2% de la muestra nacional y en el 16,9% de los casos de la Comunidad de Madrid, valores notablemente superiores a los de nuestra.

Síntomas de alergia nasal y ocular en los últimos 12 meses:

En nuestra muestra, el porcentaje de sujetos que respondieron positivamente a estas cuestiones fue del 25,7 y el 18,75% respectivamente. Ambas cuestiones arrojaron datos significativamente elevados si los contrastamos con los obtenidos en la literatura.

Así, observando los datos publicados por Asher y col (45), sobre sintomatología de alergia en jóvenes españoles de 13-14 años, dentro del ISAAC, apreciamos que relatan un 13,9% de afectados en la fase I del estudio y un 15,0% en la fase III, siendo ambos valores claramente inferiores a los encontrados en nuestra muestra.

Una de las razones que podrían justificar esta elevada prevalencia, podría relacionarse con la época primaveral en la que se desarrolló nuestro estudio, que podría facilitar las respuestas positivas a esta cuestión.

En nuestro estudio consideramos alérgico activo, al sujeto que contestó afirmativamente a ambas cuestiones, lo que sucedió en un 18,05% de los encuestados.

## **B. RESULTADOS F<sub>E</sub>NO BASAL:**

### **B.1. FACTORES MODIFICADORES F<sub>E</sub>NO BASAL:**

Se han descrito una serie de factores modificadores de la F<sub>E</sub>NO, alguno de los cuales debe tenerse en cuenta ante toda determinación de este parámetro (437).

El mayor porcentaje de sujetos, 94,52%, no mostró ningún factor modificador para la determinación de la F<sub>E</sub>NO basal, según el método elegido, lo que aumentó probablemente la fiabilidad de las determinaciones realizadas.

En el 5,48% restante, los factores modificadores se consideraron menores, tanto por su frecuencia como por su naturaleza.

### **B.2. F<sub>E</sub>NO BASAL MEDIA:**

La F<sub>E</sub>NO basal, es un parámetro que se correlaciona con diferentes marcadores de la inflamación eosinófila (360, 362, 387-390).

Igualmente conocemos que el NO espirado se encuentra elevado en sujetos alérgicos (376, 398, 401-405, 411).

También conocemos que existe cierta correlación de este parámetro con el asma en la población joven y adulta (61, 423, 424, 426).

A día de hoy existen unos cuantos trabajos publicados en los que se objetiva cierta correlación entre la F<sub>E</sub>NO basal y la presencia de AIE/BIE (357, 427-431, 434).

Por todo lo dicho anteriormente, la determinación de la F<sub>E</sub>NO y su utilización como predictivo de alergia, asma y AIE/BIE, es uno de los objetivos principales de este trabajo.

Nosotros determinamos la fracción espirada del NO y obtuvimos un valor medio de la misma, en nuestra muestra, de **26,9 ppb**.

Los valores medios obtenidos contrastan notablemente con los publicados en la literatura para sujetos de la edad correspondiente a nuestra muestra.

La mayoría de los datos de F<sub>E</sub>NO basal en sujetos sanos muestran un amplio rango de valores, de 3 a 88 ppb, siendo mayoritariamente inferiores a los obtenidos en nuestra muestra (463, 467, 469, 476, 480, 538, 562, 563, 576, 581, 582, 617).

En la tabla siguiente mostramos valores de la F<sub>E</sub>NO basal en diferentes grupos de sujetos sanos, con edades similares o muy cercanas a las de nuestra muestra.

<b>AUTOR, AÑO, (Referencia)</b>	<b>N</b>	<b>EDAD (Años)</b>	<b>F<sub>E</sub>NO ppb</b>
<b>Franklin y col, 1999 (457)</b>	<b>157</b>	7-13	7,2
<b>Baraldi y col, 1999 (608)</b>	<b>159</b>	6-15	8,7
<b>Kisson y col, 2000 (556)</b>	<b>32</b>	15-18	36,9
<b>Scollo y col, 2000 (532)</b>	<b>9</b>	7-15	6,9
<b>Scollo y col, 2000 (570)</b>	<b>23</b>	¿?	10,1
<b>Jobsis y col, 2001 (557)</b>	<b>73</b>	14,1	13,6
<b>Kharitonov y col, 2003 (470)</b>	<b>20</b>	7-13	15,6
<b>Buchvald y col, 2005 (461)</b>	<b>332</b>	4-17	9,7
<b>Wong y col, 2005 (474)</b>	<b>522</b>	11-17	♂17,00/♀10,8
<b>Malmberg y col, 2006 (463)</b>	<b>114</b>	¿?	7,0-14,0
<b>Kovesi y col, 2008 (575)</b>	<b>657</b>	9-13	14,1
<b>Cobos y col, 2008 (576)</b>	<b>Metanálisis</b>	¿?	9,7

En la Guía del 2005 de la ERS/ATS (437), y en el trabajo de *Buchvald y col* del mismo año (467), se establece que los niños y adolescentes considerados sanos, deben tener valores de  $F_{E}NO$  basal  $< 25$  ppb, corte algo inferior a la media obtenida para el conjunto de la muestra estudiada.

En la misma línea, un trabajo de *Taylor y col* (594), establece sendos cortes de normalidad para niños y adultos, en 20 y 25 ppb. Ambos cortes son igualmente algo más bajos que la media obtenida para nuestra población.

En cualquier caso nuestra muestra, como veremos más adelante, esta constituida por sujetos sanos, pero también por sujetos con procesos alérgicos, HRB, asmáticos y AIE/BIE, situaciones compatibles con cifras de  $F_{E}NO$  basal más elevadas, y que podrían justificar nuestro valor medio por encima de los cortes de normalidad descritos (357, 411, 412, 421, 437, 594, 596).

### **B.3. $F_{E}NO$ BASAL CATEGORIZADA:**

En este apartado categorizamos la muestra de acuerdo a las cifras de  $F_{E}NO$  basal.

Los puntos de corte se eligieron, inicialmente de acuerdo a los datos existentes en la literatura, estableciéndose en 12, 15, 20 y 25 ppb.

El corte en **12 ppb**, fue elegido, por que otros autores (429, 431, 596) encontraron un alto VPN para esta concentración de NO espirado. Practicamente, tanto en sujetos sanos como en asmáticos, valores de  $F_{E}NO$  basal  $< 12$  ppb pueden descartar asma y/o un AIE/BIE.

En un grupo de sanos se consiguió una sensibilidad del 100% y una especificidad del 31%, con VPP del 19% y VPN del 100% (429).

En un grupo de asmáticos, se consiguió un VPN del 90% (431).

El corte en **15 ppb**, fue utilizado por algunos autores (467), que concluyeron considerando sujetos sanos a los niños y jóvenes de 4-17 años que mostrasen valores de F<sub>E</sub>NO basal inferiores a 15 ppb.

El límite de **20 ppb**, fue considerado por algunos autores y por aparecer en las últimas guías de práctica clínica sobre asma. En ellos/as se considera que los niños con cifras de F<sub>E</sub>NO inferiores a 20 ppb son normales, mientras que los que muestran concentraciones superiores tienen probabilidad de inflamación eosinófila, alergia, asma y/o AIE/BIE (61, 594, 596).

Otros autores utilizaron el corte de **25 ppb**, para establecer el límite entre sujetos sanos o con BIE (357, 560).

Lex y col (357) demostraron que el corte de 25 ppb conseguía la mayor sensibilidad y especificidad para predecir BIE. La Sensibilidad y el VPN alcanzaron el 100%, mientras que la Especificidad se situó en el 58% con un VPP del 28%.

Nuestros datos mostraron un 42,7% de sujetos con valores de F<sub>E</sub>NO basal < 12 ppb, con escasísima probabilidad de presentar HRB, alergia o asma, según los criterios de El Hawani y col (429) o Buchvald y col (431).

El porcentaje de sujetos, de nuestro estudio, con valores de F<sub>E</sub>NO basal > 20 ppb, fue del 36,99%, con probabilidad creciente de padecer alguno de los procesos relacionados con a inflamación eosinófila, tales como alergia, asma o AIE/BIE, según los criterios de Taylor y col (594) o de las guía española de práctica clínica para el manejo del asma “GEMA” (61).

El porcentaje de sujetos de nuestra muestra que mostraron valores de NO espirado  $> 25$  ppb, alcanzó el 30,14%, con posibilidad creciente de sufrir AIE/BIE, según los criterios de *Lex y col* (357).

#### **B.4. F<sub>E</sub>NO BASAL Y DATOS ANTROPOMÉTRICOS:**

Aunque nuestros resultados mostraron cierta correlación negativa entre los valores de F<sub>E</sub>NO basal con la edad y estatura, mostrando valores de “r” = -0,09671 y -0,5355 respectivamente, no llegamos a conseguir significación estadística, en ninguno de los casos, con valores de “p” = 0,2455 y 0,5209 respectivamente.

Estos datos no concuerdan con la literatura, pues diferentes autores publicaron correlaciones positivas estadísticamente significativas de la F<sub>E</sub>NO basal con la *edad*, en grupos de niños y adolescentes (463-467) y con la *estatura* (469).

La falta de correspondencia con lo publicado, podría explicarse por el escaso rango de valores de edad, peso, talla, que impiden existan diferencias en el desarrollo de los sujetos de nuestra muestra, y particularmente, del desarrollo de sus vías respiratorias, principal causa argumentada en la literatura de estas correlaciones con edad y talla (471).

Otra razón podría encontrarse en el tamaño de la muestra.

En el caso del *peso y del IMC*, nosotros encontramos una escasa relación, negativa y positiva respectivamente, entre estos parámetros y los valores de F<sub>E</sub>NO basal, mostrando valores de “r” = - 0,01656 y 0,04522 respectivamente; sin mostrar en ningún caso significación estadística, apareciendo valores de “p” = 0,8427 y 0,5878 respectivamente.

Estos datos no son disonantes con la literatura publicada, en lo que se refiere a poblaciones similares a la nuestra pues, aunque en adultos si se han encontrado relaciones significativas entre la  $F_{E}NO$  y el IMC (485, 488), este hecho no ha podido demostrarse con poblaciones de niños y/o adolescentes, siempre que se ajusten las diferencias de edad (487).

En cuanto al sexo, nosotros encontramos valores de  $F_{E}NO$  basal superiores en las chicas que en los chicos, no alcanzando esta relación significación estadística, mostrando valores de “p” = 0,7638.

Estos resultados no concuerdan con los publicados en la literatura, dónde diferentes autores encontraron diferencias significativas entre ambos sexos, con valores inferiores en las mujeres (471-473, 477).

Tal como describieron distintos artículos, las razones de esta diferencia, pueden estar relacionadas con factores de tamaño corporal y vías respiratorias (463, 478), factores hormonales (472, 481) y genética (475).

En nuestra muestra las diferencias encontradas, a favor de las mujeres, podrían explicarse porque en estas edades, las chicas se encuentran en un estadio de desarrollo más avanzado que los chicos, traducándose en mayor tamaño corporal y de las vías respiratorias.

No sabemos si la diferencia encontrada a favor de las chicas, alcanzaría significación estadística con muestras mayores, aunque los valores de la “p” son realmente elevados, y nos alejan de esa posibilidad.



### C. RESULTADOS ESPIROMETRÍA BASAL:

Los protocolos de valoración mediante provocación con ejercicio, suelen comenzar con la medición de uno o varios parámetros espirométricos.

La determinación inicial, basal, en reposo, suele incluir una doble determinación del PEF mediante Peak-flow-meter, o con la realización de una espirometría 15 minutos antes del ejercicio (41, 84).

Los diferentes parámetros espirométricos mostraron valores medios dentro de la normalidad, de acuerdo a los criterios de la ATS, ERS y SEPAR (41, 58, 346, 607).

Los valores medios de los distintos parámetros estudiados en nuestra muestra, representaron porcentajes con respecto a su valor de referencia, superiores al 80%, moviéndose en un rango del 93,2% para la FVC al 96,6% para el FEV<sub>1.0</sub>.

Estos porcentajes medios no se encuentran muy alejados del 93% descrito por *Santuz y col* (165), en una muestra de 160 niños, 80 sanos y 80 asmáticos, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Aunque los valores de la espirometría basal, no son determinantes en el diagnóstico del Asma, AIE/BIE, *Rupp y col* (94), han demostrado que los sujetos con alteraciones espirométricas basales, muestran una mayor HRB, elevándose un 15%.

Este incremento es inferior al que genera la presencia de factores clínicos de riesgo de AIE/BIE, que eleva la posibilidad de HRB un 28,6% y por supuesto al que aparece cuando se combinan ambas circunstancias: alteración de la espirometría basal y factores clínicos de riesgo de AIE/BIE, que aumentan la HRB un 61%.

Dicho esto, el mismo autor (96) consideró que las alteraciones en la espirometría basal, suponen un leve incremento del riesgo de asma y AIE/BIE, pero al igual que ocurre con la HHCC, son insuficientes para el cribado de estos procesos.

#### **D. TEST DE CARRERA LIBRE:**

Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos de asma y AIE/BIE, han utilizado los cuestionarios clínicos para el diagnóstico (45, 107, 171, 618), hay suficientes estudios recientes que demuestran la necesidad de test más objetivos para el diagnóstico de certeza, tanto del asma como del AIE/BIE (41, 81, 86, 230).

En el diseño del protocolo diagnóstico de HRB, asma y AIE/BIE, dentro de las diferentes posibilidades (217), elegimos el *test de provocación con ejercicio físico*, pensando en su mayor especificidad para el AIE/BIE.

Ya hemos visto, que los test de provocación con ejercicio tienen su fundamento en el efecto la hiperventilación asociada, puede ejercer sobre las vías respiratorias, ocasionando broncoconstricción (323-325)

De todas las posibilidades de provocación con ejercicio, utilizamos el *test de carrera libre*, tal como ya lo hicieron numerosos autores (96, 153, 156, 158, 162, 241, 331, 619, 620), por su facilidad de aplicación en la población diana de nuestro estudio.

El protocolo de provocación con ejercicio fue diseñado de acuerdo a los criterios habituales reconocidos en la literatura científica (41, 83, 84, 86, 208), que contemplan, condiciones medioambientales (temperatura, humedad relativa, polución), ergómetro utilizado (en este caso carrera libre), intensidad y duración del esfuerzo (evaluada en % FC máxima, % MVV, y tiempo), parámetros y puntos de corte utilizados para el diagnóstico de HRB o positividad del test, etc.

Las *condiciones ambientales* fueron impuestas por las fechas en que se realizó el trabajo de campo, meses de abril, mayo, junio.

En Madrid, en esta época primaveral, las temperaturas medias y la humedad relativa del aire fueron variables pero suaves, con medias entre 20-25 grados y

humedades inferiores al 50%, condiciones aceptables para la provocación con ejercicio (68, 341).

En el año **2000**, Langedeau y col (108), demostraron mayor HRB en sujetos que practicaban ejercicio y deporte en condiciones ambientales de aire frío.

En el año **2002**, Rundell y col (35), demostró mayor prevalencia de BIE en deportistas de invierno que inhalan aire frío, seco y contaminado.

Los niveles de polinización fueron altos en esa época, siendo importante para la provocación en sujetos con antecedentes de alergia ambiental.

La **duración del test** alcanzó los 8 minutos en el 100% de los sujetos evaluados e incluidos en la muestra final, pues fueron descartados aquellos que no finalizaron el test. El tiempo utilizado está de acuerdo a las principales guías para el diseño de test de provocación con ejercicio (41, 342).

La **intensidad del esfuerzo**, expresada en % FC máxima, alcanzó valores medios del 97,0%, suficientes de acuerdo a la mayor parte de los criterios establecidos (343), e incluso de los más exigentes propuestos por Rundell y col (223), Carlsen y col (41, 345) o más recientemente por Weiler y col (81).

En cualquier caso el rango de los valores de FC se situó entre 86,5–105,3%, garantizando, en el peor de los casos, una intensidad mínima superior al 85% de la FC máxima teórica del sujeto.

El mantenimiento de la intensidad fue monitorizado mediante el sistema de registro gráfico, observándose que todos los sujetos mantuvieron su FC en la “zona roja” del Software Polar Precision Performance (programada a >90% FC máxima teórica) más allá de los 4 minutos.

### **E. ESPIROMETRÍA POST-ESFUERZO:**

Al igual que la espirometría basal, las determinaciones realizadas tras el test de carrera libre, fueron realizamos de acuerdo a las normas de las principales guías de práctica clínica (41, 58, 346, 607).

Nuestro estudio realizó una serie de 3 espirometrías forzadas, en cada uno de los minutos 0, 5, 10 y 15 de recuperación, tras el test de carrera libre, pues en la mayor parte de los sujetos con asma o AIE/BIE el pico de variación/descenso en los parámetros de flujo, se produce en estos primeros 15 minutos de la recuperación del esfuerzo (198, 205).

Es verdad que algunos autores demostraron que el 13% de los sujetos con AIE/BIE no muestran caídas significativas en los parámetros de flujo, hasta los 30 minutos de recuperación (232).

Sin embargo, recientemente la Comisión médica del COI, recomienda determinar los valores de flujo, en los primeros 15 minutos de la recuperación (83).

En cuanto a la elección de los parámetros espirométricos, existía cierta heterogeneidad en la literatura.

Algunos autores (112), encontraron mayor sensibilidad de algunos parámetros, FEF<sub>25-75%</sub> y PEF, frente a otros, FEV<sub>1,0</sub>, con el 68, 66% y 49% de los AIE/BIE detectados, respectivamente.

Sin embargo otros (140), encontraron mayor sensibilidad del FEV<sub>1,0</sub> frente al PEF, pues fueron capaces de detectar 9 AIE, 3 de ellos por caídas del FEV<sub>1,0</sub>  $\geq$  10% y ninguno por descenso del PEF  $\geq$  25%.

Además el PEF es un parámetro esfuerzo dependiente y requiere calibración tras cada determinación.

Igualmente otros autores (166), encontraron una mayor sensibilidad y especificidad del FEV<sub>1,0</sub> tanto en test de carrera libre como en tapiz rodante, con valores de sensibilidad del 53,3% y 56,7% respectivamente, y del 100% para la especificidad.

Incluso hubo autores que encontraron valores de FEV<sub>1.0</sub> post-esfuerzo superiores en pacientes asmáticos actuales que en sujetos sanos (167).

En cualquier caso para la valoración de los parámetros espirométricos post-ejercicio, entre los parámetros habituales: FVC, FEV<sub>1.0</sub>, PEF, FEF<sub>25-75%</sub>, elegimos como principal el FEV<sub>1.0</sub>, pues es altamente reproducible y fiable y se aconseja en las publicaciones más significativas de la la ATS, ERS y COI (41, 83, 208).

En cuanto al punto de corte, criterio de positividad, de este parámetro, nosotros consideramos positivas las caídas  $\geq 10\%$ , tal y como se recoge en las principales guías de práctica clínica de nuestro ámbito médico y deportivo (41, 83, 208, 351). Todo ello a pesar de que multiples artículos y autores utilizaron cortes entre el 10-15%, e incluso alguno del 20%.

Los resultados medios de los diferentes parámetros espirométricos son mostrados pormenorizadamente en el capítulo correspondiente de forma descriptiva.

El dato más importante es el que relaciona estos datos con los obtenidos en la espirometría basal, previa al ejercicio, y que está representado por el % de cambio de estos parámetros funcionales respiratorios, tras el ejercicio.

El % de caída media en el conjunto de la muestra estudiada, se situó en el 8,9% en el inicio de la recuperación, arrojando valores del 6,1%, 5,7% y 4,6% en los minutos 5, 10 y 15 de la recuperación, dibujando una tendencia clara hacia la normalización con el paso del tiempo.

El máximo % de caída en el mismo FEV<sub>1.0</sub>, alcanzó el 11,7% en el conjunto de la muestra, independientemente del momento en que se produjo.

Estos datos pueden compararse con los mostrados en el estudio de Santuz y col (165), que mostraron caídas medias del 13,9% para el grupo de pacientes asmáticos, sin poder demostrar caídas en el grupo de sujetos sanos.

No ocurrió lo mismo con el PEF, que dibujó una tendencia menos clara y fluctuante, con caídas del 6,8; 10,1; 8,1 y 7,4% respectivamente para el inicio y minutos 5, 10 y 15 respectivamente.

Tampoco el  $FEF_{25-75\%}$  se mostró con una tendencia tan clara, sino que trazó una curva de caídas fluctuante, con subida inicial del 1,6% y caídas posteriores del 11,9; 11,2 y 8,9% respectivamente para los minutos 5, 10 y 15 de la recuperación.

## **F. RESULTADOS F<sub>E</sub>NO POST-ESFUERZO:**

Nos planteamos el estudio de la F<sub>E</sub>NO post-esfuerzo, con un primer objetivo, describir su comportamiento en esta fase de recuperación tras el ejercicio, el cual no esta claro en el conjunto de la literatura.

Como objetivo secundario, tratamos de valorar si este comportamiento, podría tener algún carácter predictivo sobre el asma y el AIE/BIE.

Nuestros resultados medios mostraron caídas significativas de la F<sub>E</sub>NO basal durante la fase de recuperación del esfuerzo, pasando de un valor de 26,9 ppb en reposo, a valores de 19,7; 20,6 y 20,9 ppb en los minutos 5, 10 y 15 de la recuperación tras ejercicio.

Estas variaciones representaron caídas medias del 25,3; 20,0 y 19,10% respectivamente, con un porcentaje máximo de caída del 30,05% en cualquiera de las determinaciones.

Analizando la literatura, hemos visto diferentes abordajes y descripciones del comportamiento de la F<sub>E</sub>NO durante el ejercicio y la recuperación.

Hemos encontrado distintos autores que demostraron un incremento de la producción del NO *durante el ejercicio*. Unos lo relacionaron con la hiperventilación (462), otros con el incremento de la frecuencia cardíaca (531), otros con la condición física (534, 537), y otros con la producción nasal del mismo (535).

Con respecto al comportamiento en la *recuperación*, encontramos autores que no encontraron cambios de la F<sub>E</sub>NO durante los primeros minutos de la recuperación (429, 538, 604).

Sin embargo hubo algunos autores (428, 600), que encontraron aumentos de la F<sub>E</sub>NO tras ejercicio.

Por el contrario, encontramos autores que describieron caídas en las cifras de  $F_{ENO}$  durante la recuperación del ejercicio (434, 501, 537).

En el estudio de *Terrada y col* (501), muy similar al nuestro, demostró que la  $F_{ENO}$  post-ejercicio se redujo en los sujetos, sanos y asmáticos, con caídas más significativas en los asmáticos con BIE:  $24,0 \pm 6,3\%$  que en los asmáticos sin BIE:  $8,0 \pm 7,6\%$  y que en los sanos del grupo control:  $16,7 \pm 8,3\%$ .

La caída de la  $F_{ENO}$  se recuperó más rápidamente en los sanos y asmáticos sin BIE, minuto 5, que en los asmáticos que desarrollaron BIE. Este retraso podría justificar un efecto protector del NO en los pacientes sanos o asmáticos sin BIE, frente a la falta de protección en los asmáticos con BIE.

En este caso los autores no relacionaron los cambios de NO espirado con la ventilación ni con la obstrucción de la vía aérea.

En el estudio de *García-Río y col* (434), tras la provocación con ejercicio, demostraron una respuesta diferente entre los pacientes asmáticos y los sujetos sanos.

La  $F_{ENO}$  post-esfuerzo disminuyó significativamente en los primeros 15 minutos de la recuperación en los pacientes asmáticos que desarrollaron BIE, hecho que no apareció en los sujetos sanos ni en los asmáticos que no desarrollaron BIE.

Las caídas más importantes se produjeron en el minuto 5 y 10 de la recuperación con porcentajes en el entorno del 40%, para reducirse en los minutos 15 y 20 con caídas porcentuales del 30 y 20% respectivamente.

Por el contrario, los sujetos sanos o asmáticos sin BIE, mantuvieron o incrementaron ligeramente los valores de NO espirado.

Los datos descriptivos de la muestra total de nuestro estudio concuerdan parcialmente con los presentados por estos autores. Demostramos caídas en el conjunto de la muestra con porcentajes similares al estudio de Terrada y col, e inferiores a los mostrados por García-Río y col en su grupo de asmáticos con BIE.

En los resultados comparativos ampliaremos el análisis de estos resultados.





## **2. DISCUSIÓN RESULTADOS DESCRIPTIVOS EN LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:**

### **A. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:**

La definición de los diferentes grupos se realizó en función de los resultados obtenidos en el cuestionario clínico, en la espirometría basal y en el test de provocación con ejercicio mediante un test de carrera libre.

Los *criterios utilizados* provienen de diferentes autores.

En primer lugar de *Busquets y col* (91), quienes en su día realizaron un amplio estudio en una muestra de población española, utilizando metodología similar a la nuestra: cuestionario clínico del ISAAC, espirometría basal y tests de provocación con ejercicio.

En este estudio queda claramente definido el concepto de HRB aislada, Asma Activa, Asma Total, AIE/BIE, conceptos utilizados posteriormente en múltiples estudios sobre prevalencia de asma y AIE/BIE, tanto en población infantil (167, 170, 172), como en población deportiva (103, 106, 113, 138).

Evidentemente seguimos también los criterios de las diferentes *fases del estudio ISAAC*, que han ido modificando, precisando y estableciendo los valores predictivos de las cuestiones sobre antecedentes y síntomas (45, 173, 618).

También utilizamos criterios derivados del *estudio ARIA 2008*, realizado en colaboración con la OMS, GA2LEN y AllerGEN (613).

Aunque nuestro estudio se centra en AIE/BIE, nos pareció interesante conocer también los hechos relacionados con grupo tan próximos como: HRB aislada, Alergia y Asma.

Igualmente nos pareció interesante destacar las posibles diferencias entre sujetos con enfermedad activa o actual e individuos con antecedente de la enfermedad sin actividad reciente.

## B. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:

### G.1. HIPERREACTIVIDAD AISLADA:

Este dato es de gran importancia, pues se consideran sujetos con riesgo de ser asmáticos con el paso del tiempo (160, 170).

En el conjunto de nuestra muestra, aplicando el criterio de HRB aislada, encontramos un **29,5%** de HRB aislados.

Para evaluar la cuantía de este hallazgo, lo comparamos con algunos estudios realizados con población infantil-adolescente general, excluyendo muchos trabajos realizados con población asmática que, lógicamente mostrarían HRB en un porcentaje más elevado.

Es importante diferenciar los estudios en función del criterio diagnóstico aplicado, pues unos consideran positiva la caída del  $FEV_{1,0} \geq 10\%$  y otros  $\geq 15\%$ .

Entre los que consideran **positiva la caída del  $FEV_{1,0} \geq 10\%$** , encontramos estudios como el de *Backer y col* (157), que describió un 16% de HRB en el conjunto de una muestra de 494 niños. En los niños con antecedentes de asma, la HRB alcanzó el 77%.

Tres años más tarde Ernst y col (162), describieron una HRB, con y sin síntomas, del 17,5% en varones y del 21,3% en mujeres.

En el trabajo de West y col (164), los autores valoraron a 134 niños, encontrando un 6% de casos con HRB “aislada”, y hasta un 57% de HRB “no aislada”.

El estudio de Porsjberg y col (170), describió, igualmente, valores de HRB “aislada” inferiores a los nuestros, mostrando un 12% de HRB al ejercicio en una población de niños y adolescentes asintomáticos. De todos estos, el 30% hicieron asma en un plazo de 12 años.

En el trabajo publicado por Mashalane y col (172), aplicando el mismo criterio diagnóstico, comunicaron un 15,6% de HRB en población infantil escolarizada.

Como vemos, aplicando el mismo criterio diagnóstico los valores publicados hasta el momento son inferiores a los descritos en nuestro trabajo.

Aplicando el segundo criterio diagnóstico, **positividad con caída del  $FEV_{1.0} \geq 15\%$** , encontramos el estudio de Rupp y col (94), realizado con un colectivo de deportistas sin antecedentes de asma. En el encontraron una HRB en la muestra total del 26,8%, valor que fue ligeramente superior: 28,0%, en los sujetos con antecedentes o factores de riesgo, e inferior: 15,0% en los asintomáticos. Este último dato aporta el porcentaje real de HRB “aislada”.

Un año más tarde, Rupp y col (96), que describieron un 12% de HRB en sujetos sin antecedentes ni factores de riesgo. El porcentaje ascendía al 17,0% cuando existía antecedente o cambios en la espirometría basal

Igualmente encontramos el estudio de Busquets y col (91), quienes mostraron HRB “aislada” en el 8,95% de la muestra estudiada. El valor es igualmente inferior al de nuestra muestra pero, en este caso, las diferencias podrían explicarse por la exigencia del criterio aplicado.

Con ambos criterios, la mayoría de los autores muestran cifras de HRB inferiores a las nuestras, siendo más notable esta diferencia cuando nos comparamos con los autores que utilizaron el segundo criterio de positividad.

## G.2. ALERGIA ACTIVA:

## G.3. ALERGIA TOTAL:

El porcentaje de sujetos pertenecientes a estos grupos son de gran interés pues, como ya hemos visto, se considera un factor de riesgo de asma y AIE/BIE.

Nosotros encontramos un **18,06%** de casos con **alergia activa**, y un **26,03%** de **alergia total**, correspondiendo ambos valores a los porcentajes medios de la muestra estudiada.

Los valores de alergia total obtenidos, 26,03% están, en concordancia con los presentados en un estudio nacional sobre prevalencia de alergia en la población adulta española (612), que relataron cifras del 26,9%, en el grupo de edad más joven de la Comunidad de Madrid, población en la que se incluiría nuestra muestra.

Igualmente los datos son similares, quizás ligeramente superiores, a los publicados tras un estudio Europeo que, aplicando los criterios del “ARIA 2008 Update” (613) para definir la rinitis alérgica, mostró una prevalencia de un 25% entre la población europea y del 21,5% de los españoles encuestados (614).

En el caso de alergia activa, los valores descienden aun 18,06%, no dejando de ser un porcentaje significativo, que sin duda influirá en los resultados de HRB y AIE/BIE obtenidos en nuestra muestra.

Nuestros valores, ligeramente superiores a los datos de la literatura, pueden estar condicionados, por las características ambientales de la muestra estudiada y del momento en que se realizó el estudio.

La población reside en la zona sur, más industrial, más contaminada, de la ciudad de Madrid.

Por otro lado el trabajo de campo de este estudio fue realizado en los meses de abril, mayo y junio, época considerada, tradicionalmente, de alto riesgo ambiental para

la enfermedad polínica y consecuentemente para la enfermedad asmática extrínseca, cuando el polen actúa como desencadenante.

Ahora bien, no debemos olvidar que los porcentajes de alergia obtenidos por cuestionario sobrestiman los resultados (duplicándolos), si los comparamos con los obtenidos mediante determinación de IgE específica, tal como demostraron otros autores (615, 616).

Esto nos pondría en un escenario que contempla alrededor de un **10-12,5%** de sujetos con posibilidad de **alergia IgE específica positivas** en nuestra población.

#### G.4. ASMA ACTIVA:

#### G.5. ASMA TOTAL:

Nuestros resultados mostraron un **7,53%** de sujetos con **asma activa**, aumentando este porcentaje al **14,38%** de individuos con **asma total**.

La comparación de los datos obtenidos, sobre de prevalencia de asma, con los publicados en la literatura, resulta siempre difícil.

Las razones son múltiples, pero la más importante podría ser la falta de homogeneidad en los estudios realizados, tanto desde el punto de vista de definición, de la población/muestra analizada (edad, sexo, raza), o de la metodología diagnóstica utilizada (cuestionario, diagnóstico médico, pruebas funcionales, pruebas de provocación, etc.).

Si consultamos las guías más recientes sobre asma, observamos que la GEMA 2009 (61), establece una gran variabilidad en los sujetos afectados por esta enfermedad, con una prevalencia que oscila, desde el 2% en Tartu (Estonia), hasta un 11,9% en Melbourne (Australia).

La misma Guía (61), utilizando datos del estudio ISAAC de los años 1993 y 2002, cuando se refiere a España, establece un aumento de prevalencia en el grupo más

joven (6-7 años), una estabilización en el grupo de 13-14 años, obteniendo una prevalencia de sibilancias en el último años del 9,3 y 9,2% en el grupo de 13-14 años.

En esta misma guía, describen un 18,0% y un 17,8% de sujetos con pitos en algún momento de su vida, así como un 10,4 y 12,8% de sujetos con diagnóstico médico de asma anteriormente.

Conviene recordar que los criterios de asma en estos estudios se basaron en cuestionarios. Con este procedimiento aparecieron valores ligeramente superiores a los presentados en nuestra muestra, tanto para “asmáticos activos” como para “asmáticos totales”, en el grupo de niños de 13-14 años.

Si valoramos los datos de prevalencia de asma que figuran en el último “Update” de la GINA publicado en el año 2009 (621), observamos que, basándose en los estudios previos de Masoli y col (622), contemplan una prevalencia global del asma variable, equivalente al 1-18%, en las diferentes poblaciones de los distintos países analizados.

En esta misma Guía (621), se establece que las diferencias de prevalencia entre los niños de 13-14 años, de los países estudiados, se han ido reduciendo paulatinamente, por un incremento de asmáticos en los países de baja prevalencia y descenso en los de alta prevalencia.

Efectivamente si repasamos los datos del ISAAC, en el comparativo de las **fases I y III, publicado por Asher y col (45)**, confirmamos dichos resultados, a nivel mundial y particularmente en España.

El mismo resultado se muestra en el trabajo del grupo ISAAC España, publicado por García-Marcos y col (618), con una estabilización de los síntomas respiratorios de las poblaciones estudiadas, durante los períodos 1994-95 y 2002-2003.

En la más reciente revisión sobre prevalencia de asma, publicada este mismo año 2010, por Anadan y col (623), se muestra que los chicos de 13-14 años presentan

prevalencias de síntomas sugerentes de asma en los últimos 12 meses, con un porcentaje que varía notablemente, desde un 3% en Albania, hasta un 32,3% en la Isla de Man, aproximándose los porcentajes de los países más extremos en los últimos tiempos. En cualquier caso los autores concluyen que la prevalencia de asma a nivel mundial continúa incrementándose paulatinamente.

Resumiendo podemos afirmar que nuestro estudio proporciona datos de prevalencia de “asma activa” inferiores a los mostrados por la literatura, siendo superiores cuando nos referimos a los casos de “asma total”, pudiendo explicarse por la intermitencia y variabilidad de la presentación de los síntomas de esta enfermedad, tal como se describe en las propias definiciones (60, 61, 86).

Independientemente de los resultados obtenidos, a diferencia de las guías y publicaciones comentadas, nuestro estudio aporta medidas objetivas que combinadas con la presencia de síntomas pueden clarificar en mayor medida la prevalencia real de este problema.

¿Cuáles pueden ser las razones de estas diferencias? no será fácil explicarlas, pero podemos comenzar incidiendo en la definición. En nuestro estudio, definimos a un sujeto “asmático activo” o “asmático total” teniendo en cuenta, no sólo la sintomatología respiratoria, sino también la presencia de HRB en la prueba de provocación con ejercicio. Según esto, al ser nuestro criterio más exigente, reduce el número de diagnósticos, con respecto a cualquier otro criterio que solo considere la sintomatología.

En segundo lugar, puede tener cierto interés la población estudiada, y dentro de ella el estrato socio-económico y cultural, que según diferentes trabajos publicados puede condicionar la prevalencia de la enfermedad. Nuestra población pertenece a un estrato socio-económico y cultural medio-bajo, hecho que suele determinar mayor incidencia de este problema (624).



En tercer lugar, y ya lo mencionamos anteriormente, la época primaveral, en la que se desarrolló el trabajo de campo del estudio, podría estar condicionando al alza la presencia de síntomas respiratorios, que determinarían un aumento de la prevalencia.

#### G.6. ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO:

En nuestro estudio y con los criterios establecidos, encontramos una prevalencia de “AIE/BIE” del **6,16%**.

Comparando estos datos con estudios previos nos encontramos lo siguiente:

En el trabajo de Bardagi y col (158), realizado con niños de 9 a 14 años, estimaron la prevalencia de DIE considerando el 6,6% de HRB al ejercicio, determinado por caídas del PEF  $\geq 15\%$ , incrementando este dato al 6,9% considerando también grupo de sujetos que mostraron síntomas tras el ejercicio.

### C. F<sub>E</sub>NO BASAL EN LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:

#### G.1. HRB e HRB AISLADA:

Si recordamos los datos de F<sub>E</sub>NO basal en el conjunto de la población, hemos visto como el valor medio se sitúa en **26,9 ppb**.

Cuando categorizamos a la población en función de los criterios de **HRB al ejercicio** (caída del FEV<sub>1.0</sub>  $\geq$  10%), nos encontramos un grupo de 70 sujetos **positivos** (HRB), con cifras medias de F<sub>E</sub>NO basal de **37,06 ppb**, y un grupo de 76 niños **negativos** (Sin HRB), con valores de **18,93 ppb**.

Los valores encontrados son significativamente altos en el grupo de HRB, y normales en el grupo de sujetos no HRB, si tenemos en cuenta el corte de normalidad de 20 ppb, establecido en las últimos consensos y guías de asma (61, 621).

Este hallazgo concuerda con lo establecido en la literatura, en la que diferentes autores (429-431, 434), establecieron que la F<sub>E</sub>NO podía servir como marcador y predictor de la HRB al ejercicio, e igualmente ser de utilidad en el cribado de BIE/AIE.

Igualmente otros autores (357), encontraron que la F<sub>E</sub>NO < 25 ppb, mostraba un VPN del 100% para descartar cualquier posible HRB al ejercicio, hecho que concuerda con nuestros datos.

No ocurre lo mismo cuando analizamos los valores medios de la F<sub>E</sub>NO basal en el grupo de **HRB aislada al ejercicio**.

Tan solo 43 sujetos fueron considerados HRB aislados, es decir con respuesta positiva al test pero sin otros antecedentes ni síntomas de asma ni AIE/BIE.

El valor medio de la F<sub>E</sub>NO en este grupo fue de **25,22 ppb**, superior a los 20 ppb establecidas como criterio de normalidad.

Los 103 sujetos que no fueron considerados HRB aislados mostraron igualmente valores superiores al corte de 20 ppb, presentando un valor medio de **27,59 ppb**, muy

por encima de las 12 ppb que los autores (429), establecieron como óptimo para conseguir un elevado VPN en la HRB.

La justificación de este hallazgo podría estar en la propia definición del grupo de “No HRB Aislada”, que puede incluir sujetos sin HRB al ejercicio pero que tengan antecedentes o síntomas de alergia, asma y/o AIE/BIE.

#### G.2. ALERGIA ACTIVA.

#### G.3. ALERGIA TOTAL.

Los valores medios de La F<sub>E</sub>NO basal en el grupo de “alérgicos activos” y “alérgicos totales”, se situó en **56,31 y 48,88 ppb**, respectivamente, valores altos, significativamente ( $p < 0,0001$ ) superiores a los valores mostrados por los sujetos que “no mostraron alergia activa” “ni alergia total”, valores casi normales de **20,70 y 19,16 ppb**, respectivamente.

Estos datos concuerdan con los mostrados en la literatura, en la que diferentes autores (376, 401, 402, 404, 405, 411, 415), mostraron que los pacientes alérgicos muestran valores elevados en la F<sub>E</sub>NO, especialmente si se han expuesto recientemente a alergenitos.

Los valores superiores en el grupo de alergia activa con respecto a los de alergia total, se explican probablemente por que los alérgicos activos, incluyen solo a sujetos con sintomatología en los últimos 12 meses, teóricamente más expuestos, y por tanto con mayor posibilidad de exposición reciente que aumentaría los valores de F<sub>E</sub>NO.

#### G4. ASMA ACTIVA.

#### G.5. ASMA TOTAL.

Los valores medios de la F<sub>E</sub>NO basal en los grupos de **asmáticos, tanto activos como totales**, fueron claramente superiores a la normalidad, alcanzando **81,08 y 53,97 ppb**, respectivamente y significativamente superiores ( $p < 0,0001$ ) a los del resto de sujetos no asmáticos.

Los valores medios de los sujetos que **no mostraron asma ni activa ni total**, se situaron en **22,48 y 22,34**, respectivamente, significativamente inferiores al grupo de asmáticos.

Estos valores concuerdan con los publicados hasta el momento, pues distintos autores y grupos científicos (61, 380, 420, 421, 426, 621), consideran que la determinación de la F<sub>E</sub>NO basal es un método útil para diferenciar sujetos con asma de cualquier condición, de los individuos no asmáticos.

Los valores encontrados en nuestros grupos de asmáticos activos y asmáticos totales, son superiores a los considerados normales, y se consideran altos, de acuerdo a la clasificación propuesta por *Taylor y col* (594).

Nuestros valores medios de pacientes asmáticos son claramente superiores a los mostrados por algunos autores, en muestras de asmáticos pertenecientes a grupos de edad similares. Así *Baraldi y col* (553), describieron valores de medios en niños asmáticos de  $23,7 \pm 1,4$  ppb; *Kharitonov y col* (476),  $24,9 \pm 22,3$  ppb; *Sacco y col* (407), 15,8 ppb; todos ellos valores muy inferiores a los encontrados en nuestro estudio.

Sin embargo, otros autores mostraron valores medios, mucho más concordantes con los obtenidos en nuestro estudio. En esta línea, *Scollo y col* (576), describieron valores medios en asmáticos de  $76,2 \pm 26,2$  ppb; *Smith y col* (426),  $52,0 \pm 34,0$  ppb; *Leung y col* (592),  $78,0 \pm 59,0$  ppb; y *Zietowski y col* (591), 84,0 ppb.

#### G.6. ASMA INDUCIDA EJERCICIO.

Los valores de F<sub>E</sub>NO basal en los sujetos pertenecientes al grupo de AIE/BIE fueron significativamente superiores ( $p = 0,0002$ ), media de **86,66 ppb**, a los que no mostraron el citado diagnóstico, con valores medios de **22,97 ppb**.

Los datos concuerdan con lo referido en la literatura, pues ya hemos visto anteriormente, como la F<sub>E</sub>NO se correlacionaba con la presencia de HRB al ejercicio (429-431, 434).

Además diferentes autores demostraron una buena correlación entre el NO espirado y el diagnóstico de AIE/BIE (357, 429-431, 501, 538, 605, 606, 625).

Los valores medios de F<sub>E</sub>NO basal encontrados en nuestra muestra, 86,66 son de los más altos encontrados en muestras similares. Así Scollo y col (538), relataron valores medios para AIE de  $12,3 \pm 1,6$  ppb; Terada y col (501),  $69,3 \pm 9,3$  ppb; El Halawani y col (429), 41,0 ppb; Carraro y col (430), 57,5 ppb; Buchvald y col (431), 29,5 ppb; Garcia Rio y col (434),  $13,6 \pm 1,0$  ppb; y Lex y col (357), 51,3 ppb.

Aunque mayoritariamente encontramos valores medios de F<sub>E</sub>NO elevados, en este grupo de pacientes con AIE/BIE, también podemos apreciar existe una gran variabilidad de los resultados obtenidos.

Las razones que pueden explicar esta variabilidad, hay que buscarlas en la falta de homogeneidad de la metodología utilizada, y los sesgos dependientes de la muestra elegida: en unos casos asmáticos no tratados, en otros controlados con fármacos antiinflamatorios.

#### **D. ESPIROMETRÍA BASAL EN LOS GRUPOS DE MUESTRA:**

Los valores medios de los diferentes parámetros espirométricos obtenidos en situación basal, se encuentran dentro de los límites de la normalidad para las características antropométricas (superiores al 80% de la referencia), en todos los grupos de la población estudiada.

Los sujetos con HRB aislada mostraron valores porcentuales de todos los parámetros espirométricos, cuantitativamente superiores a los que presentaron los chicos no hiperreactivos.

La diferencia, únicamente, alcanzó significación estadística para el PEF, con una  $p = 0,01$ .

Las diferencias en los valores porcentuales medios del FEF<sub>25-75%</sub>, alcanzaron una significación estadística límite con una  $p = 0,05$ .

El resto de los parámetros FVC y FEV<sub>1,0</sub> no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

El grupo de sujetos con Alergia activa mostró valores porcentuales de todos los parámetros espirométricos, cuantitativamente superiores a los encontrados en el conjunto de no alérgicos.

Ninguno de los parámetros alcanzó diferencias suficientes para considerarlas estadísticamente significativas.

Los sujetos con Alergia total mostraron valores porcentuales de volumen y flujo, cuantitativamente superiores al grupo sin alergia. Tan solo mostraron valores inferiores en la FVC.

En ninguno de los parámetros se produjeron diferencias estadísticamente significativas.

Cuando analizamos los datos espirométricos del grupo de Asma activa, encontramos que los asmáticos mostraron valores inferiores a los no asmáticos, en todos los parámetros salvo en el PEF, dónde mostraron un ligero incremento porcentual.

En ninguno de los casos las diferencias alcanzaron significación estadística.

El grupo de Asma total, mostró un descenso cuantitativo en los valores porcentuales de todos los parámetros espirométricos, con respecto a los sujetos no asmáticos.

Tampoco en este caso las diferencias obtenidas mostraron significación estadística.

Por último, analizando los datos espirométricos del grupo de Asma Inducida por Ejercicio, encontramos que estos mostraron valores porcentuales cuantitativamente inferiores en todos los parámetros, salvo en el PEF, donde mostraron un valor más alto que los chicos no asmáticos.

Igualmente, en este grupo, ninguna de las diferencias encontradas mostró significación estadística.

Resumiendo, nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en ninguno de los valores porcentuales de los parámetros de espirometría basal, que nos permitan predecir ninguno de los grupos creados: HRB, Alergia activa y total, Asma activa y total, y Asma inducida por ejercicio.

Este hallazgo, concuerda con lo habitualmente recogido en la literatura (357).

La única excepción a esta afirmación, fue que los HRB mostraron valores de PEF significativamente superiores a los no HRB, dato no muy congruente, pero que puede justificarse por la gran dependencia que muestra este parámetro, de la técnica espirométrica. Este hecho fue refrendado por *Bransford y col* (156), afirmando que el PEF no es un buen predictor de HRB.

#### **E. ESPIROMETRÍA POST-ESFUERZO EN LOS GRUPOS DE MUESTRA:**

De todos los parámetros espirométricos, y teniendo en cuenta los datos de la literatura, nosotros centramos nuestro análisis, en el comportamiento del FEV<sub>1.0</sub>, pues actualmente es el más utilizado por las instituciones, guías, consensos y autores, para valorar la reactividad bronquial en los diferentes grupos de la población (60, 83, 84, 86, 208, 209, 351, 621).

El grupo de sujetos con *HRB aislada*, mostró caídas porcentuales del FEV<sub>1.0</sub> claramente superiores al de no hiperreactivos, con una diferencia estadística altamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

El grupo de niños con *Alergia activa*, mostró caídas porcentuales del FEV<sub>1.0</sub>, ligeramente superiores al grupo de no alérgicos, sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,1184$ ).

En el grupo de niños con Alergia total, encontramos una situación muy parecida al grupo anterior, con leves incrementos en la caída del FEV<sub>1.0</sub>, pero con cierta significación estadística en este grupo ( $p = 0,0192$ ).

El grupo de Asma activa, mostró caídas del FEV<sub>1.0</sub>, claramente superiores a los sujetos no asmáticos activos, alcanzando una elevada significación estadística ( $p = 0,0007$ ).

El mismo caso encontramos en el grupo de Asma total, quienes mostraron caídas del FEV<sub>1.0</sub>, igualmente superiores a los sujetos no asmáticos, alcanzando niveles de significación estadística ( $p = 0,0468$ ).

El grupo de Asma inducida por ejercicio, mostró caídas porcentuales del FEV<sub>1.0</sub>, notablemente superiores al grupo de asmáticos, alcanzando igualmente una elevada altamente significativa ( $p = 0,0010$ ).

Resumiendo, todos los grupos estudiados, salvo los que presentaban alergia activa, mostraron diferencias con el resto de la muestra, diferencia estadísticamente significativa, con valores de  $p < 0,05$  y para la alergia total, y  $p < 0,001$  para la HRB, el Asma activa y el AIE.

En el caso de la HRB, y todos los grupos de Asma: activa, total y AIE, la relación encontrada es congruente con los criterios utilizados para definición de los grupos, pues incluyen la caída del FEV<sub>1.0</sub>  $\geq$  como denominador común en todos ellos (91).

En el caso de la Alergia, nosotros encontramos significación estadística en el grupo de Alergia total, hecho igualmente congruente con la literatura, que considera a esta enfermedad como un factor de riesgo de padecer asma y AIE (35, 144, 147, 193, 251, 252, 254, 613).



## F. F<sub>E</sub>NO POST-ESFUERZO EN LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:

En el conjunto de la muestra, los valores de F<sub>E</sub>NO, tras el esfuerzo, mostraron una caída media del **25,3%; 20,0% y 19,1%** respectivamente para los minutos 5, 10 y 15 de la recuperación post-ejercicio.

El comportamiento del NO durante el ejercicio ha sido descrito en diferentes publicaciones (530, 535, 626).

Como consecuencia de este comportamiento, los valores de la F<sub>E</sub>NO pueden sufrir, o no, variaciones que han sido descritas, de forma contradictoria, por diferentes autores.

Un primer grupo no ha descrito cambios significativos, mientras que otros han relatado y demostrado cambios en la F<sub>E</sub>NO durante y en la recuperación del ejercicio.

Dentro de los primeros, que **no han demostrado cambios**, se encuentran *Scollo y col* (538), que mostraron estabilidad en la F<sub>E</sub>NO de un grupo de niños en los minutos 1, 6, 12, 18 de la recuperación, tras un esfuerzo desarrollado en tapiz rodante.

Tampoco *Valero y col* (604), pudieron demostrar cambios significativos en la F<sub>E</sub>NO basal durante los primeros 15-50 minutos de la recuperación tras el ejercicio, en un grupo de niños con asma y rinitis.

Entre **los que mostraron cambios significativos**, unos los describieron al alza, con ascensos de la F<sub>E</sub>NO, mientras que otros los presentaron a la baja, en forma de descensos de la misma.

En niños sanos, *Terada y col* (501) describieron **incrementos** de la F<sub>E</sub>NO durante la recuperación del ejercicio, probablemente como consecuencia del estrés que sufre la pared bronquial durante el ejercicio.

Sin embargo, En el año **2001**, Gow y col (627) encontraron **descensos** en la  $F_{E}NO$  tras finalizar el ejercicio.

El mismo año, Terada y col (501), demostraron una caída significativa de la  $F_{E}NO$  basal al finalizar el ejercicio, en un grupo de niños asmáticos con edades similares a nuestra muestra.

Los descensos fueron del 24,0% para los subgrupos de asmáticos que hicieron BIE, del 16,7% para los que no desarrollaron BIE y del 8,0% para el grupo control.

Comparando las caídas porcentuales obtenidas por ellos, encontramos gran similitud en el grupo de AIE, pues nuestra muestra presentó una caída del 25,07% y la de ellos del 24,0%.

Igualmente los valores los valores de caída porcentual de la  $F_{E}NO$ , fueron similares entre las de su grupo control y nuestro conjunto de la muestra, 16,7% y 19,8%, respectivamente.

En la misma línea, García-Rio y col (434), demostraron que el grupo de pacientes asmáticos que desarrollaron AIE durante el ejercicio, mostraron caídas significativas en la  $F_{E}NO$  a partir del minuto 5 de la recuperación tras ejercicio, manteniéndose baja en los minutos 10 y 15, y retornando a los valores de reposo tras el minuto 20 de finalizado el esfuerzo. No ocurrió lo mismo, pues no hubo caídas, en el grupo de pacientes sanos ni en los pacientes con asma que no desarrollaron AIE.

Las caídas porcentuales en el grupo de AIE fueron significativamente superiores a las encontradas en nuestro estudio, pues se situaron en el entrono del 40% en los minutos 5, 10 de la recuperación, cayendo al 20% en el minuto 15 de la misma, para ir descendiendo progresivamente a los valores de reposo.

La justificación de la presencia o ausencia de estos cambios deberíamos buscarla en las bases fisiológicas que regulan la producción y eliminación del NO durante el reposo y el ejercicio, y en las diferencias metodológicas de la determinación, especialmente: grupo estudiado (sanos, asmáticos, AIE, BIE, en tratamiento o no con

corticoides, condición física, etc.), ejercicio realizado y momento de la determinación de la  $F_{E}NO$ .

De los diferentes mecanismos que pueden explicar el descenso de la  $F_{E}NO$  durante el ejercicio, el aumento de la ventilación se considera uno de los factores determinantes.

Sin embargo en sujetos con idénticas ventilaciones, podría ser importante el edema secundario a la deshidratación de la mucosa respiratoria, que podría engrosar el epitelio y dificultar la difusión del NO, contribuyendo a la reducción de la  $F_{E}NO$  post esfuerzo (628).

Igualmente se ha propuesto que los sujetos que desarrollan AIE podrían tener un defecto en la producción de NO endógeno durante el ejercicio, lo que ocasionaría una falta de relajación de los músculos de la vía respiratoria y a la vez un descenso en la  $F_{E}NO$  durante la recuperación del mismo (629).

Por el contrario, la acidosis que sufre el sujeto con BIE podría promover la conversión de nitrato endógeno de las vías respiratorias a óxido nítrico, incrementando el NO espirado (630).

### **3. DISCUSIÓN RESULTADOS COMPARATIVOS:**

En este apartado analizamos los resultados e impresiones que se derivan de la comparación de las diferentes variables, tanto continuas como categóricas entre sí.

Nos centraremos en lo más importante para aproximarnos a los objetivos del estudio realizado.

#### **A. CUESTIONARIO CLÍNICO COMO FACTOR PREDICTIVO:**

Aunque en el capítulo de resultados mostramos la totalidad de los datos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para cada uno de los grupos de la muestra, en esta discusión nos centraremos en los resultados de mayor relevancia para los objetivos de nuestro estudio.

##### **G.1. HRB AISLADA:**

En este grupo, la mayor parte de los factores clínicos estudiados, mostraron una escasa sensibilidad con una notable especificidad, siendo los VPN del orden del 60-70% para todos ellos.

El antecedente de asma mostró una especificidad del 83,7% y un VPN del 66,13%, con una elevada significación estadística ( $p = 0,00187$ ). Con este ítem negativo podríamos descartar HRB aislada en un porcentaje alto de los casos.

Por definición, la presencia de pitos no puede estar presente en este grupo de paciente, por lo que su sensibilidad nula se justifica perfectamente.

Sin embargo su presencia en sujetos no HRB, nos permite evaluarlos, mostrando, para los pitos recientes relacionados con el ejercicio una especificidad del 86%, con un VPN del 66,7%, todo ello con una alta significación estadística ( $p < 0,01$ ). Aproximadamente, cuando un sujeto “no presente pitos recientes”, en 2 de cada 3 ocasiones no mostrará HRB aislada.

## G.2. ALERGIA ACTIVA:

En este grupo, los factores clínicos se comportaron de forma diversa, pero todos ellos mostraron valores bajos-medios para sensibilidad y sobresalientes de especificidad.

El antecedente de asma mostró una escasa sensibilidad con un alto VPN, alcanzando el 86,29%.

La sensibilidad y la especificidad del antecedente de alergia fue parejo, del 84,62 y 84,47% respectivamente, resultando VPP del 64,71 y VPN del 96,23%.

Los antecedentes de pitos mostraron escasos valores de sensibilidad y VPP, con especificidades y VPN elevados.

Como es lógico, por definición, la sensibilidad de los síntomas de alergia fue máxima, mostrando VPP y VPN muy elevados, especialmente en los síntomas oculares que alcanzaron un VPP del 99,15% y un VPN del 100%.

La significación estadística de la comparación fue elevada para todas las relaciones estudiadas.

## G.3. ALERGIA TOTAL:

En este grupo, los factores clínicos mostraron igualmente sensibilidad variable.

Los antecedentes de asma mostraron sensibilidad y especificidad ligeramente inferiores al grupo de alergia activa, modificando el VPP al alza y el VPN a la baja.

Los antecedentes de pitos mostraron valores prácticamente iguales a los mostrados en el grupo de alergia activa.

Los síntomas de alergia nasal y ocular redujeron sus valores de sensibilidad y especificidad, pues este grupo incorpora sujetos que no teniendo síntomas de alergia muestran antecedentes de la enfermedad, no activa en este momento.

Igualmente, la significación estadística obtenida en todas las relaciones, fue elevada, con una  $p < 0,05$  en el peor de los casos.

#### G.4. ASMA ACTIVA:

En este grupo, apreciamos que el antecedente de asma, mostró una sensibilidad y VPP limitados, del 63,64 y 41,18% respectivamente, con una especificidad y VPN por encima del 95%.

En cuanto al factor clínico, antecedente de alergia, una sensibilidad del 64,64% , con una especificidad del 79,07%, arrojando un VPP escaso, 20,59% y manteniendo un VPP alto, 96,23%. El potencial predictivo de este factor clínico, alcanza una elevada significación estadística,  $p < 0,0001$ .

Como era de esperar, la presencia de pitos recientes, especialmente en reposo, mostraron una elevada sensibilidad y especificidad, con VPP y VPN sobresalientes, del 71,43 y 99,22% respectivamente. La ausencia de pitos recientes, puede ser de gran utilidad para detectar y, especialmente, descartar asma activa.

La presencia de pitos en cualquier momento o pitos recientes durante el ejercicio, mostraron menor valor predictivo con, eso sí, un alto VPN, pero con un moderado VPP.

#### G.5. ASMA TOTAL:

En este grupo, los factores clínicos mostraron comportamientos similares al grupo anterior, aumentando, por definición, el potencial predictivo del antecedente de asma, que alcanzó un VPP del 100% con un VPN del 96,77%.

El antecedente de alergia mostró datos similares con un ligero incremento de su bajo VPP del grupo anterior.

Los antecedentes de pitos recientes, tanto en reposo como en ejercicio, mostraron un gran potencial de predicción, con VPP del 92,86 y 71,43%, y VPN del 93,80 y 91,47% respectivamente.

Con estos datos resulta más fácil detectar o descartar un sujeto con Asma total, mediante cuestiones sencillas como las utilizadas en nuestro estudio.

#### G.6. ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO:

En este grupo, los factores clínicos del cuestionario, mostraron igualmente su utilidad.

En el caso del antecedente de asma, aunque mantuvo su VPN en el 97,58%, no mostró un VPP significativo, quedándose en el 35,29%.

En este subgrupo, el antecedente de alergia, mostró un escaso VPP del 17,65%, con un VPN del 97,17%.

La presencia de pitos mostró elevadas tasas de sensibilidad y especificidad, siendo el VPP más elevado en los pitos recientes y especialmente durante el ejercicio, en el que alcanzó un 64,29%. El VPN fue muy elevado en los tres ítems relacionados con pitos, en todos ellos superior al 99%.

Nuestros datos descriptivos, expuestos en el capítulo precedente, concuerdan con lo descrito por Rupp y col (96), quienes demostraron la prevalencia de estos factores clínicos de riesgo, que afectan al 21% de los sujetos estudiados, pero deja libres al 79% restante.

Igualmente concuerdan con los descritos por Rundell y col (223), que mostraron síntomas en el 91% de los sujetos con HRB al ejercicio, porcentaje que era del 48% en los que no tenían HRB.

El mismo autor, al año siguiente, recordó que la diferencia no era significativa cuando considerábamos un solo síntoma, pero si lo era cuando evaluábamos la presencia de 2 ó más síntomas respiratorios (73).

Nuestros datos comparativos, están en la línea del mismo Rupp y col (94), que demostraron su utilidad. Según ellos, estos factores clínicos, con o sin alteraciones

espirométricas, son de gran ayuda en la predicción de la HRB al ejercicio, aumentando la incidencia de la misma del 26,8% en el conjunto de la población, al 28% en los sujetos con factores clínicos pero sin alteraciones funcionales, y al 61% si estos factores se acompañaban de alteraciones en la espirometría.

Nuestros datos muestran una especial utilidad de: los antecedentes de asma, los antecedentes de alergia y los pitos como predictores de asma activa, asma total y asma inducida por ejercicio, tal como ha sido descrito en la literatura.

Entre los autores que relacionaron el antecedente de asma con asma y/o AIE encontramos Busquets y col (91), demostraron la asociación de ciertos factores de riesgo clínico (tratamiento para problemas respiratorios, pitos en los últimos 12 meses, disnea reciente, o antecedentes de asma) con la presencia de HRB.

Nystad y col (106), mostraron que los síntomas y/o el antecedente de asma diagnosticada por un médico son factores de riesgo clínico, que se encuentran aumentados en la población deportiva.

El antecedente de alergia también fue evaluado, y muchos autores demuestran un valor predictivo importante, especialmente para asma y AIE/BIE (35, 193, 254).

Entre los autores que relacionaron la presencia de síntomas respiratorios con West y col (164), mostraron que el antecedente de pitos recientes aumentó notablemente la posibilidad de HRB al ejercicio, pasando del 6% en los que no tienen dicho antecedente al 57% en quienes lo refieren.

Weiler y col (120, 135), relacionaron la presencia de pitos, opresión torácica y tos con la enfermedad asmática, encontrando que estos sujetos presentan pitos en el 10,2% de los casos y síntomas respiratorios en el 12,2% de los sujetos.

También en población deportiva, Rundell y col (73, 223), encontraron que los sujetos con test de provocación con ejercicio positiva, muestran al menos un factor de



riesgo clínico, mientras que sólo aparecen en el 48% de los que no respondieron al test de provocación.

En otro estudio más reciente, *Turcotte y col* (225), avalaron la idea de utilizar los cuestionarios de síntomas como predictor de HRB, tanto en deportistas como en grupo control. Encontraron una gran especificidad de los pitos para predecir HRB, 83%, valor cercano a los obtenidos en nuestro estudio con los pitos recientes, 86%.

Los porcentajes de individuos que teniendo HRB, AIE/BIE presentan antecedentes de asma es variable como ya hemos visto en la revisión bibliográfica, oscilando desde el 60% (154) hasta el 90-100% (35, 236, 238).

En la literatura encontramos diferentes publicaciones, en las que se valora la presencia de factores clínicos en sujetos con HRB al ejercicio (153, 154) mostrando en diferentes poblaciones, entre ellas muchas infantiles, que existe una asociación entre el antecedente de asma y/o alergia y la HRB al ejercicio.

El antecedente de asma se encontraba en el 64% de los casos y el de alergia en el 41%, valores muy superiores a los encontrados en nuestra muestra, del 2,33% y 5,88% respectivamente.

*Hammerman y col* (109), confirmaron la utilidad y las limitaciones de los cuestionarios de factores clínicos de riesgo, concluyendo en su utilidad para detectar AIE en sujetos sin asma conocida. El VPN del cuestionario utilizado, alcanzó un 97%, con un VPP más bajo, en el entorno del 34%, datos similares a los obtenidos en nuestro estudio.

Recientemente *Mashalane y col* (172), estudiaron la influencia de los factores clínicos de riesgo, encontrando, a diferencia de nuestro estudio, que la disnea y la opresión torácica, son los mayores predictores de HRB al ejercicio.

## **B. ESPIROMETRÍA BASAL COMO FACTOR PREDICTIVO:**

### **B.1. RELACIÓN CON LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:**

Tras evaluar y relacionar los parámetros espirométricos basales con los diferentes grupos de la muestra, prácticamente la totalidad de los mismos no encontramos significación estadística en la mayoría de ellos con ninguno de los grupos muestrales.

El único parámetro que mostró una relación clara con uno de los grupos de la muestra, fue el PEF, que mostró valores significativamente mayores entre los sujetos que mostraron HRB aislada, comparados con el PEF de los individuos que no la mostraron.

El conjunto de los datos es concordante y confirma lo publicado hasta este momento por la mayoría de autores (94, 96, 156, 357), que no consideran a la espirometría predictiva de HRB ni de asma o AIE/BIE.

En el estudio de *Santuz y col* (165), tampoco se encontraron diferencias en el FEV<sub>1.0</sub> basal entre sujetos asmáticos y sanos, lo que refuerza la idea de que los parámetros espirométricos no son buenos predictores de asma.

A pesar de esta idea generalizada, algunos autores, como *Rupp y col* (94) han demostrado que los sujetos con factores clínicos de riesgo, si presentan alteraciones en la función ventilatoria de reposo, tienen muchas más posibilidades de HRB con el ejercicio, pasando del 28% al 61% de HRB.

Igualmente, *Nja y col* (167) demostraron que los sujetos pertenecientes al grupo de asmáticos activos, presentaba valores de FEV<sub>1.0</sub> basal más elevados que los que no lo eran.

## **B.2. RELACIÓN CON LA F<sub>E</sub>NO BASAL:**

Tampoco los parámetros espirométricos mostraron relaciones significativas con la F<sub>E</sub>NO basal, con la única excepción del FEV<sub>1.0</sub>, que si lo hizo de forma estadísticamente significativa, ( $p < 0,05$ ).

En general, en la literatura no se han encontrado correlaciones entre los parámetros de función pulmonar y los niveles de NO espirado (392, 631), con alguna excepción como la que publicó *Sippel y col* (394), que mostraron correlaciones negativas entre los niveles de NO espirado y el FEV<sub>1.0</sub>, tal como encontramos nosotros ( $p < 0,05$ ).

La justificación a esta escasa relación, podría estar en la diferente velocidad de respuesta a la inflamación que muestran los parámetros espirométricos con respecto al NO espirado. Así diferentes autores, como *Baraldi y col*, *Piacentini y col* (396, 397) pensaron que el NO es un marcador más sensible y rápido de la inflamación/asma.

Aunque nosotros no determinamos volumen residual, conviene recordar también que algunos autores demostraron cierta correlación de este parámetro con el NO espirado (395).

## **B.3. RELACIÓN CON LA CAÍDA DEL FEV 1.0:**

Nosotros no encontramos correlación alguna entre los valores espirométricos basales y su comportamiento tras la provocación con carrera libre, ni siquiera y especialmente con la caída del FEV<sub>1.0</sub>.

Sin embargo, cuando analizamos específicamente la relación específica entre el FEV<sub>1.0</sub> basal y su caída post-esfuerzo, algunos autores como Buchvald (431), si la describieron.

### **C. F<sub>E</sub>NO BASAL COMO FACTOR PREDICTIVO:**

Este capítulo es, quizás, uno de los más importantes para nuestro estudio, pues dentro de nuestra hipótesis de trabajo, nos planteamos como objetivo principal evaluar el valor predictivo de este parámetro, en la detección y diagnóstico del AIE/BIE y sus factores de riesgo principales: asma, alergia.

#### **C.1. PREDICTOR DEL MÁXIMO CAMBIO FEV<sub>1.0</sub>:**

Cuando manejamos estas dos variables como numéricas continuas, obtuvimos una correlación negativa entre ambas,  $r = -2,3494$ , con alta significación estadística ( $p < 0,005$ ).

Este dato nos indica que los sujetos con HRB al ejercicio más severa, con valores más negativos en la caída del FEV<sub>1.0</sub>, presentan F<sub>E</sub>NO basales más elevadas.

Esta relación fue ya descrita por *Kharitonov y col* (415), *Scollo y col* (538), *Terada y col* (501), *Carraro y col* (430), *García-Río y col* (434), *Nishio y col* (605), aunque con muestras diferentes y sobre todo menores.

Es cierto que otros autores, como *Ramser y col* (606) no encontraron relación significativa entre la F<sub>E</sub>NO basal y la caída del FEV<sub>1.0</sub> debido a BIE/AIE.

#### **C.2. F<sub>E</sub>NO CONTINUA/NUMÉRICA PREDICTOR DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:**

Cuando categorizamos los grupos de la muestra, la mayor parte de ellos: Alergia total, Asma activa, Asma total y AIE mostraron una buena relación, estadísticamente significativa, con los valores medios de la F<sub>E</sub>NO basal.

Los sujetos pertenecientes a los grupos descritos, mostraron valores de F<sub>E</sub>NO basal más elevados que los no incluidos en dichos grupos.

G.1 y G.2. ALERGIA ACTIVA y TOTAL:

Los pacientes pertenecientes a este grupo, mostraron valores medios de  $F_{E}NO$  basal de **48,88 ppb**, significativamente ( $p < 0,001$ ) superiores a los sujetos no alérgicos con **19,16 ppb**.

Esta relación significativa había sido demostrada por diferentes autores (376, 400, 404, 405, 412), y reforzada también por los datos publicados en otros estudios llevados a cabo con sujetos asmáticos atópicos (376, 386, 399, 406-409), en los que se encontraron valores superiores de  $F_{E}NO$  basal en el grupo de alérgicos y asmáticos atópicos con respecto a los grupos control de sanos.

En nuestro estudio, cuyo trabajo de campo se desarrolló en primavera, con altos niveles de polinización, encontramos incrementos notables (más del doble) en el valor de la  $F_{E}NO$  basal de los sujetos alérgicos. Esto concuerda con la idea reconocida de que la relación entre  $F_{E}NO$  basal y alergia se hace más fuerte en función del número de alérgenos a los que se expone el sujeto (398, 401-405, 411).

No obstante, hay algunos autores que no encontraron relación entre la  $F_{E}NO$  basal y la alergia/atopia, tal como demostraron *Gratziau y col* (413) o *Berlyne y col* (414), y de la misma manera que no la encontramos nosotros con el grupo de Alergia activa.

La justificación a estas diferencias podría encontrarse en la idea que expusieron algunos autores, quienes propusieron que el incremento del NO en sujetos expuestos a alérgenos depende del tiempo transcurrido desde la exposición. Para unos es una respuesta rápida y transitoria (416), mientras que para otros es más tardía y duradera (415).

G.4 y G.5. ASMA ACTIVA Y ASMA TOTAL:

Los pacientes pertenecientes a los grupos de *Asma activa* y *Asma total*, mostraron valores medios de  $F_{ENO}$  basal, claramente superiores **81,08 y 53,97 ppb** versus 22,48 y 22,34 ppb, que los sujetos no pertenecientes a dichos grupos, estableciendo una relación altamente significativa en ambos casos ( $p < 0,0001$  y  $p = 0,0006$ ).

Esta relación significativa fue establecida anteriormente por diferentes autores (376, 379, 380, 420, 421, 423, 424, 541, 632).

Los valores medios encontrados en nuestro grupo de asmáticos se corresponden con muchos de los citados en la literatura, y suponen un incremento entre 2-4 veces con respecto a los controles, tal como mostraron, igualmente, muchos autores (424, 553, 564, 588, 590).

Es verdad que en la literatura, existe un amplio rango de valores de  $F_{ENO}$  basal para pacientes asmáticos, algunos con valores superiores a los nuestros, otros con valores inferiores a los nuestros, probablemente todos relacionados con la severidad de la enfermedad asmática, que es determinante en la cuantía de los mismos (591, 594).

El incremento de la  $F_{ENO}$  basal se produce fundamentalmente: cuando el broncoespasmo se acompaña de inflamación, tal como describió *Dupont y col* (380); cuando el asma aparece en pacientes alérgicos/atópicos, tal como describieron otros autores (376, 386).

Por ello, no resulta extraño encontrar una buena correlación entre la  $F_{ENO}$  basal y diferentes marcadores de inflamación eosinofílica, tales como: la tasa de eosinófilos en esputo (360, 362), en biopsia (387, 388), en lavado broncoalveolar (389) y en sangre (391).

El aumento de  $F_{E}NO$  basal que se produce en los pacientes asmáticos, proviene fundamentalmente de la mucosa de las vías respiratorias más bajas, a diferencia de los sujetos no asmáticos, dónde el incremento del NO se origina en la mucosa nasal (376).

#### G.6. ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO:

En el grupo de los sujetos con *Asma Inducido por Ejercicio* el valor medio de  $F_{E}NO$  basal fue de **86,66 ppb**, claramente superior a al valor medio, 22,97 ppb, que presentaba el grupo que no desarrolló AIE. La relación existente mostró una muy alta significación estadística ( $p = 0,0002$ ).

Estos datos son congruentes con lo publicado por distintos autores, que encontraron una relación estadísticamente significativa, con valores superiores de NO en esputo en sujetos con AIE (427) y en aire espirado en sujetos con síntomas respiratorios relacionados con el ejercicio (431), con HRB al ejercicio (429) y BIE/AIE (357, 430, 434, 501, 538).

Los valores mostrados son igualmente congruentes con estudios previos, en los que se apreciaron cifras de  $F_{E}NO$  basal superiores a las mostradas en los asmáticos sin BIE y por supuesto a las del grupo control de sujetos no asmáticos (429, 430).

El aumento de la producción de NO durante el ejercicio en este grupo de AIE, se relaciona con la hiperventilación, tal como se ha descrito en la literatura (462, 530), proviene de las vías más bajas (535) y posiblemente está en relación con la respuesta cardiovascular (531) y con la condición aeróbica de los sujetos (537).

Desde el punto de vista cuantitativo, los valores medios de la  $F_{E}NO$  basal en nuestro grupo de AIE (86,66 ppb), son altos, pues la mayoría de los valores publicados en grupos similares fueron de: 12,3 ppb (538); 69,3 ppb (501); 41,0 ppb (429); 43,0 ppb (433); 57,5 ppb (430); 29,5 ppb (431); 13,6 ppb (434); 51,3 ppb (357).

### **C.3. F<sub>E</sub>NO CATEGORIZADA PREDICTOR DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:**

Cuando categorizamos la F<sub>E</sub>NO basal y tratamos de correlacionarla con los diferentes grupos de la muestra, nos encontramos lo siguiente:

Los valores basales de la **F<sub>E</sub>NO < 12 ppb**, fueron un excelente predictor negativo tanto para el AIE/BIE, con VPN del 98,39%, como para sus principales factores de riesgo: alergia activa y total, asma activa y total, con porcentajes del 93,33; 87,10; 98,39 y 93,55% respectivamente. En todos los casos encontramos significación estadística ( $p < 0,05$ ).

El VPP de la F<sub>E</sub>NO > 12 ppb, mostró datos *más discretos*, no alcanzando más que un 9,52% en el caso del AIE/BIE, y situándose en valores algo más elevados, pero inferiores al 40% en cada uno de los factores de riesgo: alergia y asma.

Este corte de 12 ppb había sido utilizado, por diferentes autores como El Halawani y col (429), para establecer el punto de corte que defina a los sujetos con escasa posibilidad de presentar AIE/BIE. Encontraron para esta afirmación una S del 100% y una E del 31%, resultado un VPP del 19% y un VPN del 100%, ambos valores ligeramente más elevados que los mostrados en nuestro estudio.

En la misma línea, Buchvald y col (431), encontraron que valores inferiores a 12 ppb tenían un VPN de AIE/BIE del 90% , en los sujetos asmáticos tratados con corticoides inhalados, algo inferior al mostrado en nuestros resultados. Los mismos autores dejaron en 20 ppb el corte para los asmáticos que no recibían tratamiento con corticoides inhalados.

Los valores de **F<sub>E</sub>NO basal < 20 ppb**, fueron también excelentes predictores negativos, para el AIE/BIE, con VPN del 98,91%, y para los factores de riesgo principales: alergia activa, total y asma activa, total, con valores del 94,44; 88,04; 98,91



y 92,93%, respectivamente. Igualmente estas relaciones se establecieron con alta significación estadística en todos los casos ( $p < 0,005$ ).

El *VPP* de este corte en  $> 20$  ppb, mostró *mejores porcentajes* que el corte anterior, tanto para AIE/BIE, 14,81%, como para los principales factores de riesgo: alergia activa, total, asma activa, total, con valores del 38,39; 50,00; 18,52 y 25,93% respectivamente. En todos los casos se alcanzó significación estadística ( $p < 0,05$ ).

El valor de 20 ppb fue utilizado y es propuesto por diferentes autores como un corte adecuado para predecir la negatividad o positividad del Asma y consecuentemente el AIE/BIE, especialmente en sujetos más jóvenes (61, 594, 621).

Evidentemente, los VPP y VPN de los diferentes cortes utilizados varían cuanto mayor o menor es el valor de  $F_{ENO}$  basal utilizado. El VPP aumenta con el valor de  $F_{ENO}$ , siendo superior con el corte de 20 ppb, mientras que el VPN se incrementa utilizando el corte de 12 ppb.

Igualmente debemos recordar que los VPN son diferentes en los pacientes con AIE/BIE, dependiendo de que presenten asma previa tratada o no tratada, alergia con exposición reciente o lejana a los estímulos adecuados.

#### **D. F<sub>E</sub>NO POST-ESFUERZO COMO FACTOR PREDICTIVO:**

Tal como expusimos en los resultados y en la discusión de los mismos, el comportamiento de la F<sub>E</sub>NO post-esfuerzo en los sujetos de nuestro estudio mostró un descenso significativo en los primeros minutos de la recuperación.

Las *caídas porcentuales medias* fueron del **25,3; 20,0 y 19,1%** respectivamente para los minutos 5, 10 y 15 de la recuperación.

##### **D.1. MÁXIMO CAMBIO F<sub>E</sub>NO POST-ESFUERZO PREDICTOR MÁXIMO % CAMBIO FEV<sub>1.0</sub>:**

Cuando consideramos el máximo cambio en cada sujeto, los valores medios de ambas variables para el conjunto de la población estudiada fueron de “-30,05%” y “-8,85%”, para el cambio de F<sub>E</sub>NO y FEV<sub>1.0</sub> post-esfuerzo, respectivamente.

Si nosotros comparamos las dos variables numéricas considerándolas de forma continua, encontramos una *relación positiva* ( $r = 0,11950$ ), a mayor caída de F<sub>E</sub>NO corresponde un mayor descenso del FEV<sub>1.0</sub>, pero con escasa significación estadística ( $p = 0,1508$ ).

Esta relación, aunque no significativa, encontrada por nosotros, no había sido encontrada por otros autores como: *Terada y col* (501), *García Rio y col* (434), a pesar de haberla evaluado.

##### **D.2. MÁXIMO CAMBIO F<sub>E</sub>NO POST-ESFUERZO PREDICTOR DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA:**

Los cambios de la F<sub>E</sub>NO post-esfuerzo que presentaron los diferentes grupos de la muestra, fueron diferentes en cuantía, superando en todos los casos el valor medio

máximo del conjunto de la población estudiada (30,05%), con la excepción del grupo de HRB aislada, que mostró caídas máximas del 26,80%.

Cuando relacionamos este parámetro de máxima caída  $F_{E}NO$  con la población categorizada por grupos (HRB, Alergia activa, Alergia total, Asma activa, Asma total, AIE/BIE), no encontramos significación estadística en ninguno de los casos, descartando de momento la posibilidad de predecir estos grupos en función del comportamiento de la  $F_{E}NO$  en recuperación tras ejercicio.

## **VIII. CONCLUSIONES:**



## CONCLUSIONES:

- La **revisión bibliográfica** realizada, muestra una gran heterogenicidad en los datos de prevalencia, procedimientos de cribado y diagnóstico de asma y AIE/BIE. Aunque comienza a centrarse en los últimos años, se necesitan más estudios, como el nuestro, para contribuir a la detección y el diagnóstico ambos procesos.
- Las **prevalencias** de alergia, asma y AIE/BIE, encontradas en nuestro estudio, muestran valores similares a los publicados hasta el momento.
- El valor predictivo de los **factores de riesgo clínico**, bien seleccionados, ha mostrado utilidad en el cribado de la alergia, del asma y del AIE/BIE realizado en nuestro estudio.
- La **espirometría basal**, mostró un escaso valor predictivo en los procesos de alergia, asma y AIE/BIE, con la única excepción del PEF que se relacionó con la HRB.
- La determinación de la  **$F_{E}NO$  basal**, mostró una gran utilidad en la predicción de los procesos alérgicos, de asma y de AIE/BIE.
- La **espirometría post-esfuerzo** mostró comportamientos diferentes en los sujetos sanos, alérgicos, asmáticos y asmáticos inducidos por ejercicio.
- El comportamiento de la  **$F_{E}NO$  post-esfuerzo** mostró descensos significativos en los primeros minutos de la recuperación, exhibiendo una tendencia a la recuperación lenta y progresiva con el paso del tiempo. Esto aporta nuevos datos a la diversidad de los resultados publicados hasta este momento.
- La  **$F_{E}NO$  post-esfuerzo** no mostró utilidad en la detección de asma ni asma inducido por ejercicio.
- Consideramos de interés **seguir investigando** en la utilidad de los factores de riesgo clínico y de la  $F_{E}NO$ , en el cribado de asma y AIE/BIE.



## **IX. BIBLIOGRAFÍA:**





1. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. *J Asthma*1982;19(4):263-9.
2. Adams F. The Extant Works of Areteus the Cappadocian. London: the Sydenham Society. 1856.
3. Cameron G, editor. The Cannon of Medicine of Avicenna. In The Classics of Medicine Lybrary Gryphon Editions. Birmingham. Alabama.1984.
4. Bungy GA, Mossawi J, Nojoumi SA, Brostoff J. Razi's report about seasonal allergic rhinitis (hay fever) from the 10th century AD. *Int Arch Allergy Immunol*1996 Jul;110(3):219-24.
5. Taragona J. Sobre el Mesias: Carta a los judíos del Yemen. Sobre Astrología: Carta a los judíos de Montpellier. De Moseh Ben Maimon, Maimónides. Barcelona. Riopiedras: 70-71. 1987.
6. Ferre L. El libro del asma. Obras médicas de Maimónides. El Almendro. ed1984.
7. Floyer J. Treatise of the Asthma. . London: R. Wilkin.; 1698.
8. Buchan W. Domestic Medicine, a Treatise on the Prevention and Cure of Diseases. 16 ed. Booksellers, editor. London1799.
9. Salter H. On Asthma: its pathology and treatment. Philadelphia: Blanchard and Lea; 1864.
10. Strauss RH, McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Deal EC, Jr., Jaeger JJ. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest*1978 Feb;61(2):433-40.
11. Strauss RH, McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Jaeger JJ. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med*1977 Oct 6;297(14):743-7.
12. Deal EC, Jr., McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Jaeger JJ. Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol*1979 Mar;46(3):476-83.
13. Deal EC, Jr., McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Strauss RH, Jaeger JJ. Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol*1979 Mar;46(3):467-75.
14. Herxheimer H. Hyperventilation asthma. . *Lancet*1946;1:82-7.
15. Ferguson A, Addington WW, Gaensler EA. Dyspnea and bronchospasm from inappropriate postexercise hyperventilation. *Ann Intern Med*1969 Dec;71(6):1063-72.
16. Fisher HK, Holton P, Buxton RS, Nadel JA. Resistance to breathing during exercise-induced asthma attacks. *Am Rev Respir Dis*1970 Jun;101(6):885-96.
17. Hafez FF, Crompton GK. The forced expiratory volume after hyperventilation in bronchitis and asthma. *Br J Dis Chest*1968 Jan;62(1):41-5.
18. Strauss RH, Ingram RH, Jr., McFadden ER, Jr. A critical assessment of the roles of circulating hydrogen ion and lactate in the production of exercise-induced asthma. *J Clin Invest*1977 Sep;60(3):658-64.
19. Vassallo CL, Gee JB, Domm BM. Exercise-induced asthma. Observations regarding hypocapnia and acidosis. *Am Rev Respir Dis*1972 Jan;105(1):42-9.
20. Chan-Yeung MM, Vyas MN, Grzybowski S. Exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*1971 Dec;104(6):915-23.
21. Simonsson BG, Skoogh BE, Ekstrom-Jodal B. Exercise-induced airways constriction. *Thorax*1972 Mar;27(2):169-80.

22. Poppius H, Salorinne Y. Comparative trial of salbutamol and an anticholinergic drug, SCH 1000, in prevention of exercise-induced asthma. *Scand J Respir Dis*1973;54(3):142-7.
23. McNeill RS, Nairn JR, Millar JS, Ingram CG. Exercise-induced asthma. *Q J Med*1966 Jan;35(137):55-67.
24. Rebuck AS, Read J. Exercise-induced asthma. *Lancet*1968 Aug 24;2(7565):429-31.
25. Seaton A, Davies G, Gaziano D, Hughes RO. Exercise-induced asthma. *Br Med J*1969 Sep 6;3(5670):556-8.
26. Herxheimer H. Pseudoangina by hyperventilation. *Lancet*1977 Mar 5;1(8010):541.
27. Jones RS, Buston MH, Wharton MJ. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest*1962 Apr;56:78-86.
28. Sly DF. Exercise and the asthmatic child. *Pediatr Digest*1972;14:42-9.
29. Jones RS, Wharton MJ, Buston MH. The Place of Physical Exercise and Bronchodilator Drugs in the Assessment of the Asthmatic Child. *Arch Dis Child*1963 Dec;38:539-45.
30. Deal EC, Jr., Wasserman SI, Soter NA, Ingram RH, Jr., McFadden ER, Jr. Evaluation of role played by mediators of immediate hypersensitivity in exercise-induced asthma. *J Clin Invest*1980 Mar;65(3):659-65.
31. Iikura Y, Inui H, Nagakura T, Lee TH. Factors predisposing to exercise-induced late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol*1985 Feb;75(2):285-9.
32. Weiler JM, Metzger WJ, Donnelly AL, Crowley ET, Sharath MD. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in highly trained athletes. *Chest*1986 Jul;90(1):23-8.
33. Fitch KD. beta(2)-agonists at the Olympic Games. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*2006;31(2-3):259-68.
34. Olympic M. Win some lose some. *Ned World News*1972;13:27-35.
35. Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med*2002;32(9):583-600.
36. Holzer K, Brukner P. Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clin J Sport Med*2004 May;14(3):134-8.
37. Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest*2005 Dec;128(6):3966-74.
38. IOC MC. Beta-2 Adrenoceptor agonists and the Olympic Winter Games in Salt Lake City. 2001; Available from: [www.olympic.org](http://www.olympic.org).
39. IOC MC. IOC Consensus Statement on Asthma in Elite Athletes. 2008; Available from: [www.olympic.org](http://www.olympic.org).
40. IOC MC. Beta 2 adrenoceptor agonists and the Olympic Games in Beijing. 2008; Available from: [www.olympic.org](http://www.olympic.org).
41. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy*2008;63(4):387-403.
42. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical

Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008 May;63(5):492-505.

43. Dolovich J OG, Hargreave FE. Airway Hyperresponsiveness: mechanisms and relevance. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:163-70.

44. Berend N, Salome CM, King GG. Mechanisms of airway hyperresponsiveness in asthma. *Respirology* 2008;13(5):624-31.

45. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006 Aug 26;368(9537):733-43.

46. Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987 May;42(5):361-8.

47. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006 Aug;61(8):671-7.

48. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995 Mar;89(3):209-14.

49. Cookson WO, Musk AW, Ryan G. Associations between asthma history, atopy, and non-specific bronchial responsiveness in young adults. *Clin Allergy* 1986 Sep;16(5):425-32.

50. Burney PG, Britton JR, Chinn S, Tattersfield AE, Papacosta AO, Kelson MC, et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax* 1987 Jan;42(1):38-44.

51. Cartier AT, NC. Frith, PA. Roberts, R. Hargreave, FE. Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 1992;70:170-1.

52. Peat JK, Britton WJ, Salome CM, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. III. Effect of exposure to environmental allergens. *Clin Allergy* 1987 Jul;17(4):291-300.

53. Sibbald B, Horn ME, Brain EA, Gregg I. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax* 1980 Sep;35(9):671-4.

54. Ciba. Foundation Study Group. Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A Report of the conclusions of Ciba Guest Symposim. *Thorax* 1959;14:286-9.

55. Ciba. Foundation Study Group. Identification of Asthma. . Churchill. Livingstone. Edinburgh: Ciba Foundation Study Group 38; 1971.

56. Scadding J. Definitions and categories of asthma. In: S CTaG, editor. *Asthma*. Londres: Chapman & Hall; 1983. p. 2-11.

57. Godfrey S. What is asthma? *Arch Dis Child* 1985 Nov;60(11):997-1000.

58. ATS. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987 Jul;136(1):225-44.

59. NHLBI. Expert Panel report 1: Guidelines of the Diagnosis and the Management of Asthma. National Institutes of Health. Bethesda: Publication; 1997.

60. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. Global Initiative for Asthma 2006.

61. SEPAR. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid 2009; Luzan Ediciones:[Available from: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
62. Marshall R, McIlroy MB. The mechanical properties of the lungs in asthma. Clin Sci (Lond)1956 May;15(2):345-51.
63. Butler J, Caro CG, Alcalá R, Dubois AB. Physiological factors affecting airway resistance in normal subjects and in patients with obstructive respiratory disease. J Clin Invest1960 Apr;39:584-91.
64. Lee TH, Anderson SD. Heterogeneity of mechanisms in exercise induced asthma. Thorax1985 Jul;40(7):481-7.
65. Henriksen JM, Dahl R. Effects of inhaled budesonide alone and in combination with low-dose terbutaline in children with exercise-induced asthma. Am Rev Respir Dis1983 Dec;128(6):993-7.
66. Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Knol K. The effect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children. Dutch CNSLD Study Group. Eur Respir J1993 May;6(5):652-6.
67. Jonasson G, Carlsen KH, Hultquist C. Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in schoolchildren. Pediatr Allergy Immunol2000 May;11(2):120-5.
68. Mahler DA. Exercise-induced asthma. Med Sci Sports Exerc1993 May;25(5):554-61.
69. Spector SL. Update on exercise-induced asthma. Ann Allergy1993 Dec;71(6):571-7.
70. McFadden ER, Jr., Gilbert IA. Exercise-induced asthma. N Engl J Med1994 May 12;330(19):1362-7.
71. Weiler JM. Exercise-induced asthma: a practical guide to definitions, diagnosis, prevalence, and treatment. Allergy Asthma Proc1996 Nov-Dec;17(6):315-25.
72. Anderson SD. Exercise-induced asthma. In: Kay AB, editor. Allergy&Allergic Diseases. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1997. p. 692-711.
73. Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. Med Sci Sports Exerc2001 Feb;33(2):208-13.
74. Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. Journal of Allergy and Clinical Immunology2002;110(3):374-80.
75. Dempsey JA, Johnson BD, Saupe KW. Adaptations and limitations in the pulmonary system during exercise. Chest1990 Mar;97(3 Suppl):81S-7S.
76. Williams JH, Powers SK, Stuart MK. Hemoglobin desaturation in highly trained athletes during heavy exercise. Med Sci Sports Exerc1986 Apr;18(2):168-73.
77. Powers SK, Dodd S, Lawler J, Landry G, Kirtley M, McKnight T, et al. Incidence of exercise induced hypoxemia in elite endurance athletes at sea level. Eur J Appl Physiol Occup Physiol1988;58(3):298-302.
78. Carlsen KH, Carlsen KC. Exercise-induced asthma. Paediatr Respir Rev2002 Jun;3(2):154-60.
79. Mickleborough TD, Gotshall RW. Dietary components with demonstrated effectiveness in decreasing the severity of exercise-induced asthma. Sports Medicine2003;33(9):671-81.
80. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltayev N, Lenfant C, O'Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. Allergy2007 Feb;62(2):102-12.

81. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capao-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119(6):1349-58.
82. Randolph C. Exercise-induced bronchospasm in children. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2008;34(2):205-16.
83. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC, et al. Asthma and the elite athlete: Summary of the International Olympic Committee's Consensus Conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;122(2):254-60.
84. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Aug;122(2):238-46; quiz 47-8.
85. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008 Aug;63(8):953-61.
86. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008. Updated . In: GINA, editor. Global Initiative for Asthma 2008.
87. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr* 1997;27(2):53-77.
88. Tan WC, Tan CH, Teoh PC. The role of climatic conditions and histamine release in exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Acad Med Singapore* 1985 Jul;14(3):465-9.
89. Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust* 2002 Sep 16;177 Suppl:S61-3.
90. Storms W. Challenges in the management of exercise-induced asthma. *Expert Review of Clinical Immunology* 2009;5(3):261-9.
91. Busquets RM, Anto JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 yrs in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996 Oct;9(10):2094-8.
92. Rice SG, Bierman CW, Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE. Identification of exercise-induced asthma among intercollegiate athletes. *Ann Allergy* 1985 Dec;55(6):790-3.
93. Helbling A, Jenoure P, Muller U. [The incidence of hay fever in leading Swiss athletes]. *Schweiz Med Wochenschr* 1990 Feb 17;120(7):231-6.
94. Rupp NT, Guill MF, Brudno DS. Unrecognized exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *Am J Dis Child* 1992 Aug;146(8):941-4.
95. Kaelin M, Brandli O. EXERCISE INDUCED ASTHMA IN SWISS ATHLETES. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. [Article]. 1993 Feb;123(5):174-82.
96. Rupp NT, Brudno DS, Guill MF. The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 1993 Apr;70(4):339-42.
97. Kujala UM, Sarna S, Kaprio J, Koskenvuo M. Asthma and other pulmonary diseases in former elite athletes. *Thorax* 1996;51(3):288-92.
98. Feinstein RA, LaRussa J, Wang Dohlman A, Bartolucci AA. Screening adolescent athletes for exercise-induced asthma. *Clinical Journal of Sport Medicine* 1996;6(2):119-23.
99. Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Exercise-induced bronchospasm at low temperature in elite runners. *Thorax* 1996 Jun;51(6):628-9.



100. Sodal A. Bronchial hyperreactivity, exercise induced asthma and allergy. A study of female national team athletes in soccer. : Norwegian University of Sport and Physical Education 1997.
101. Schoene RB, Giboney K, Schimmel C, Hagen J, Robinson J, Sato W, et al. Spirometry and airway reactivity in elite track and field athletes. Clin J Sport Med 1997 Oct;7(4):257-61.
102. Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Association between type of training and risk of asthma in elite athletes. Thorax 1997 Feb;52(2):157-60.
103. Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport event as risk factors. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1998;101(5):646-52.
104. Kukafka DS, Lang DM, Porter S, Rogers J, Ciccolella D, Polansky M, et al. Exercise-induced bronchospasm in high school athletes via a free running test - Incidence and epidemiology. Chest 1998;114(6):1613-22.
105. Ross RG. The prevalence of reversible airway obstruction in professional football players. Medicine and Science in Sports and Exercise 2000;32(12):1985-9.
106. Nystad W, Harris J, Borgen JS. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. Medicine and Science in Sports and Exercise 2000;32(2):266-70.
107. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J 1995 Mar;8(3):483-91.
108. Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagne P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. Am J Respir Crit Care Med 2000 May;161(5):1479-84.
109. Hammerman SI, Becker JM, Rogers J, Quedenfeld TC, D'Alonzo GE, Jr. Asthma screening of high school athletes: identifying the undiagnosed and poorly controlled. Ann Allergy Asthma Immunol 2002 Apr;88(4):380-4.
110. Drobnic FC, P. Prevalence of asthma and the use of bronchodilators in the professional athletes in Spain. Archivos de Medicina del Deporte 2002;XIX(87):37-42.
111. Langdeau JB, Boulet LP. Is asthma over- or under-diagnosed in athletes? Respiratory Medicine 2003;97(2):109-14.
112. Mannix ET, Roberts M, Fagin DP, Reid B, Farber MO. The prevalence of airways hyperresponsiveness in members of an exercise training facility. J Asthma 2003 Jun;40(4):349-55.
113. Maiolo C, Fuso L, Todaro A, Anatra F, Boniello V, Basso S, et al. Prevalence of asthma and atopy in Italian Olympic athletes. International Journal of Sports Medicine 2004;25(2):139-44.
114. Mannix ET, Roberts MA, Dukes HJ, Magnes CJ, Farber MO. Airways hyperresponsiveness in high school athletes. Journal of Asthma 2004;41(5):567-74.
115. Millward D, Paul S, Brown M, Porter D, Stilson M, Cohen R, et al. The Diagnosis of Asthma and Exercise-Induced Bronchospasm in Division I Athletes. Clinical Journal of Sport Medicine 2009;19(6):482-6.
116. Fitch KD. Management of allergic Olympic athletes. J Allergy Clin Immunol 1984 May;73(5 Pt 2):722-7.
117. Voy RO. The U.S. Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm, 1984. Med Sci Sports Exerc 1986 Jun;18(3):328-30.
118. Pierson WE, Voy RO. EXERCISE-INDUCED BRONCHOSPASM IN THE XXIII SUMMER OLYMPIC GAMES. New England and Regional Allergy Proceedings 1988;9(3):209-13.

119. Drobnic F, Casan P. [The prevalence of asthma among the Spanish athletes participating in the Barcelona Olympic Games]. *Arch Bronconeumol*1994 Oct;30(8):419-20.
120. Weiler JM, Layton M, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*1998;102(5):722-6.
121. Anderson SD, Fitch K, Perry CP, Sue-Chu M, Crapo R, McKenzie D, et al. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled beta2-agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *J Allergy Clin Immunol*2003 Jan;111(1):45-50.
122. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Harries MG. Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective. *Thorax*2005 Aug;60(8):629-32.
123. Anderson SD, Sue-Chu M, Perry CP, Gratziau C, Kippelen P, McKenzie DC, et al. Bronchial challenges in athletes applying to inhale a beta2-agonist at the 2004 Summer Olympics. *J Allergy Clin Immunol*2006 Apr;117(4):767-73.
124. Li J, Lu Y, Huang K, Wang C, Lu J, Zhang C, et al. Chinese response to allergy and asthma in Olympic athletes. *Allergy*2008;63(8):962-8.
125. Larsson K, Ohlsen P, Larsson L, Malmberg P, Rydstrom PO, Ulriksen H. High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ*1993 Nov 20;307(6915):1326-9.
126. Heir T. Self-reported asthma and exercise-induced asthma in cross country skiers. *Scan J Med Sci Sports*1994;307:1326-9.
127. Sue-Chu M, Larsson L, Bjermer L. Prevalence of asthma in young cross-country skiers in central Scandinavia: differences between Norway and Sweden. *Respir Med*1996 Feb;90(2):99-105.
128. Provost-Craig MA, Arbour KS, Sestili DC, Chabalko JJ, Ekinci E. The incidence of exercise-induced bronchospasm in competitive figure skaters. *J Asthma*1996;33(1):67-71.
129. Mannix ET, Farber MO, Palange P, Galassetti P, Manfredi F. Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest*1996 Feb;109(2):312-5.
130. Sandsund M, Sue-Chu M, Helgerud J, Reinertsen RE, Bjermer L. Effect of cold exposure (-15 degrees C) and salbutamol treatment on physical performance in elite nonasthmatic cross-country skiers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*1998 Mar;77(4):297-304.
131. Leuppi JD, Kuhn M, Comminot C, Reinhart WH. High prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in ice hockey players. *European Respiratory Journal*1998;12(1):13-6.
132. Kunzli N, Ackermann-Liebrich U, Keller R, Perruchoud AP, Schindler C. Variability of FVC and FEV1 due to technician, team, device and subject in an eight centre study: three quality control studies in SAPALDIA. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults. Eur Respir J*1995 Mar;8(3):371-6.
133. Klein G. [Recommendations for implementing bronchial provocation tests with pharmacologic substances. German Society of Pneumology--Scientific "Bronchial Provocation Tests" Study Group]. *Med Klin (Munich)*1997 Aug 15;92(8):458-63.
134. Sue-Chu M, Henriksen AH, Bjermer L. Non-invasive evaluation of lower airway inflammation in hyper-responsive elite cross-country skiers and asthmatics. *Respir Med*1999 Oct;93(10):719-25.
135. Weiler JM, Ryan EJ. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*2000;106(2):267-71.



136. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*2000;32(4):732-7.
137. Thole RT, Sallis RE, Rubin AL, Smith GN. Exercise-induced bronchospasm prevalence in collegiate cross-country runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*2001;33(10):1641-6.
138. Lumme A, Haahtela T, Ounap J, Ryttilä P, Obase Y, Helenius M, et al. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players. *Eur Respir J*2003 Jul;22(1):113-7.
139. Alaranta A, Alaranta H, Palmu P, Alha P, Pietilä K, Heliovaara M, et al. Asthma medication in Finnish olympic athletes: no signs of inhaled beta2-agonist overuse. *Med Sci Sports Exerc*2004 Jun;36(6):919-24.
140. Pohjantahti H, Laitinen J, Parkkari J. Exercise-induced bronchospasm among healthy elite cross country skiers and non-athletic students. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*2005;15(5):324-8.
141. Durand F, Kippelen P, Ceugniet F, Gomez VR, Desnot P, Poulain M, et al. Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers. *International Journal of Sports Medicine*. [Article]. 2005 Apr;26(3):233-7.
142. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Harries MG. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br J Sports Med*2006 Feb;40(2):179-82; discussion -82.
143. Carlsen K-H. The response to swimming exercise in children with and without asthma. In: Oseid S, editor. *Children and exercise*. Champaign, Ill.: Human Kinetics Books; 1989. p. 351-60.
144. Zwick H, Popp W, Budik G, Wanke T, Rauscher H. Increased sensitization to aeroallergens in competitive swimmers. *Lung*1990;168(2):111-5.
145. Potts J. Factors associated with respiratory problems in swimmers. *Sports Med*1996 Apr;21(4):256-61.
146. Helenius IJ, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Venge P, Tikkanen HO. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy*1998 Apr;53(4):346-52.
147. Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*2000;106(3):444-52.
148. Belda J, Ricart S, Casan P, Giner J, Bellido-Casado J, Torrejon M, et al. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. *Br J Sports Med*2008 Apr;42(4):244-8; discussion 8-9.
149. Taylor WR, Newacheck PW. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics*1992 Nov;90(5):657-62.
150. Strunk RC, Mrazek DA, Fukuhara JT, Masterson J, Ludwick SK, LaBrecque JF. Cardiovascular fitness in children with asthma correlates with psychologic functioning of the child. *Pediatrics*1989 Sep;84(3):460-4.
151. Bender BG, Annett RD, Ikle D, DuHamel TR, Rand C, Strunk RC. Relationship between disease and psychological adaptation in children in the Childhood Asthma Management Program and their families. CAMP Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med*2000 Jul;154(7):706-13.
152. Annett RD, Aylward EH, Lapidus J, Bender BG, DuHamel T. Neurocognitive functioning in children with mild and moderate asthma in the childhood asthma management program. The Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. *J Allergy Clin Immunol*2000 Apr;105(4):717-24.

153. Bieman CW, Kawabori I, Pierson WE. INCIDENCE OF EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN CHILDREN. *Pediatrics*1975;56(5):847-50.
154. Kawabori I, Pierson WE, Conquest LL, Bierman CW. Incidence of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*1976 Oct;58(4):447-55.
155. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child*1989 Oct;64(10):1452-6.
156. Bransford RP, McNutt GM, Fink JN. Exercise induced asthma in adolescents gym class population. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*1991;94(1-4):272-4.
157. Backer V, Ulrik CS. Bronchial responsiveness to exercise in a random sample of 494 children and adolescents from Copenhagen. *Clin Exp Allergy*1992 Aug;22(8):741-7.
158. Bardagi S, Agudo A, Gonzalez CA, Romero PV. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in schoolchildren from a Mediterranean town. *Am Rev Respir Dis*1993 May;147(5):1112-5.
159. Williams D, Bruton J, Wilson I. SCREENING A STATE MIDDLE SCHOOL FOR ASTHMA USING THE FREE-RUNNING ASTHMA SCREENING-TEST. *Archives of Disease in Childhood*1993;69(6):667-9.
160. Jones A, Bowen M. Screening for childhood asthma using an exercise test. *Br J Gen Pract*1994 Mar;44(380):127-31.
161. Austin JB, Russell G, Adam MG, Mackintosh D, Kelsey S, Peck DF. PREVALENCE OF ASTHMA AND WHEEZE IN THE HIGHLANDS OF SCOTLAND. *Archives of Disease in Childhood*1994;71(3):211-6.
162. Ernst P, Demissie K, Joseph L, Locher U, Becklake MR. Socioeconomic status and indicators of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med*1995 Aug;152(2):570-5.
163. Nichols DJ, Longsworth FG. Prevalence of exercise-induced asthma in schoolchildren in Kingston, St. Andrew and St. Catherine, Jamaica. *West Indian Med J*1995 Mar;44(1):16-9.
164. West JV, Robertson CF, Roberts R, Olinsky A. Evaluation of bronchial responsiveness to exercise in children as an objective measure of asthma in epidemiological surveys. *Thorax*1996 Jun;51(6):590-5.
165. Santuz P, Baraldi E, Filippone M, Zacchello F. Exercise performance in children with asthma: is it different from that of healthy controls? *Eur Respir J*1997 Jun;10(6):1254-60.
166. Garcia de la Rubia S, Pajaron-Fernandez MJ, Sanchez-Solis M, Martinez-Gonzalez Moro I, Perez-Flores D, Pajaron-Ahumada M. Exercise-induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running. *Ann Allergy Asthma Immunol*1998 Mar;80(3):232-6.
167. Nja F, Roksund OD, Svidal B, Nystad W, Carlsen KH. Asthma and allergy among schoolchildren in a mountainous, dry, non-polluted area in Norway. *Pediatr Allergy Immunol*2000 Feb;11(1):40-8.
168. Labbe A. [Asthma in children]. *Allerg Immunol (Paris)*2000 Dec;32(10):389-92.
169. Vichyanond P, Anuraklekha P, Ruengruk S. Exercise-induced asthma among Thai asthmatic children. *J Med Assoc Thai*2002 Aug;85 Suppl 2:S579-85.
170. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen SC, Backer V. Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness to histamine and exercise-induced bronchospasm in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*2005 Aug;95(2):137-42.

171. Carvajal-Uruena I, Garcia-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. [Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. *Arch Bronconeumol* 2005 Dec;41(12):659-66.
172. Mashalane MB, Stewart A, Feldman C, Becker P, de Charmoy S. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in Thokoza schoolchildren. *S Afr Med J* 2006 Jan;96(1):67-70.
173. Patel SP, Jarvelin MR, Little MP. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. *Environ Health* 2008;7:57.
174. Moran W. Jackie Joyner-Kersey races against asthma. *USA Today* 1/31/20022002.
175. Barnes PJ. Poorly perceived asthma. *Thorax* 1992 Jun;47(6):408-9.
176. Barnes PJ. Blunted perception and death from asthma. *N Engl J Med* 1994 May 12;330(19):1383-4.
177. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001 Aug 11;323(7308):334-6.
178. Freed AN. Models and mechanisms of exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 1995 Oct;8(10):1770-85.
179. Drobnic F, Freixa A, Casan P, Sanchis J, Guardino X. Assessment of chlorine exposure in swimmers during training. *Med Sci Sports Exerc* 1996 Feb;28(2):271-4.
180. Holmen A, Blomqvist J, Frindberg H, Johnelius Y, Eriksson NE, Henricson KA, et al. Frequency of patients with acute asthma in relation to ozone, nitrogen dioxide, other pollutants of ambient air and meteorological observations. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69(5):317-22.
181. Hedberg K, Hedberg CW, Iber C, White KE, Osterholm MT, Jones DB, et al. An outbreak of nitrogen dioxide-induced respiratory illness among ice hockey players. *JAMA* 1989 Dec 1;262(21):3014-7.
182. Rupp NT. Diagnosis and management of exercise-induced asthma. *Physician Sports Med* 1996;24:77-87.
183. Seear M, Wensley D, West N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? *Arch Dis Child* 2005 Sep;90(9):898-902.
184. Costello R. Cholinergic mechanisms in asthma. In: Barnes PJ, editor. *Asthma*. New York: Lippincott-Raven; 1997. p. 965-84.
185. Pichon A, Roulaud M, Denjean A, de Bisschop C. Airway tone during exercise in healthy subjects: effects of salbutamol and ipratropium bromide. *Int J Sports Med* 2005 Jun;26(5):321-6.
186. Warren JB, Jennings SJ, Clark TJ. Effect of adrenergic and vagal blockade on the normal human airway response to exercise. *Clin Sci (Lond)* 1984 Jan;66(1):79-85.
187. Walters EH, Bevan C, Parrish RW, Davies BH, Smith AP. Time-dependent effect of prostaglandin E2 inhalation on airway responses to bronchoconstrictor agents in normal subjects. *Thorax* 1982 Jun;37(6):438-42.
188. Melillo E, Woolley KL, Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. Effect of inhaled PGE2 on exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 May;149(5):1138-41.
189. Suman OE, Beck KC. Role of airway endogenous nitric oxide on lung function during and after exercise in mild asthma. *J Appl Physiol* 2002 Dec;93(6):1932-8.
190. Dahlen B, Roquet A, Inman MD, Karlsson O, Naya I, Anstren G, et al. Influence of zafirlukast and loratadine on exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2002 May;109(5):789-93.

191. Anderson SD, Brannan JD. Exercise-induced asthma: is there still a case for histamine? *J Allergy Clin Immunol*2002 May;109(5):771-3.
192. Suman OE, Morrow JD, O'Malley KA, Beck KC. Airway function after cyclooxygenase inhibition during hyperpnea-induced bronchoconstriction in guinea pigs. *J Appl Physiol*2000 Nov;89(5):1971-8.
193. Gotshal R. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs*2002;62:1725-39.
194. Freedman S. Exercise as a bronchodilator. *Clin Sci (Lond)*1992 Oct;83(4):383-9.
195. Beck KC, Hyatt RE, Mpougas P, Scanlon PD. Evaluation of pulmonary resistance and maximal expiratory flow measurements during exercise in humans. *J Appl Physiol*1999 Apr;86(4):1388-95.
196. Kagawa J, Kerr HD. Effects of brief graded exercise on specific airway conductance in normal subjects. *J Appl Physiol*1970 Feb;28(2):138-44.
197. Freedman S, Lane R, Gillett MK, Guz A. Abolition of methacholine induced bronchoconstriction by the hyperventilation of exercise or volition. *Thorax*1988 Aug;43(8):631-6.
198. Gotshall RW. Airway response during exercise and hyperpnoea in non-asthmatic and asthmatic individuals. *Sports Med*2006;36(6):513-27.
199. Marshall R. The mechanical properties of the lungs in asthma. *Clin Sci (Lond)*1950;15:345-51.
200. Engstrom I, Karlberg P, Kraepelien S, Wengler G. Respiratory studies in children. VIII. Respiratory adaptation during exercise tolerance test with special reference to mechanical properties of the lungs in asthmatic and healthy children. *Acta Paediatr*1960 Nov;49:850-8.
201. Irnell L, Swartling S. Maximal expiratory flow at rest and during muscular work in patients with bronchial asthma. *Scand J Respir Dis*1966;47(2):103-13.
202. Stirling DR, Cotton DJ, Graham BL, Hodgson WC, Cockcroft DW, Dosman JA. Characteristics of airway tone during exercise in patients with asthma. *J Appl Physiol*1983 Apr;54(4):934-42.
203. Lane R, Freedman S, Guz A. A method for the continuous measurement and display of pulmonary resistance in man. *Clin Sci (Lond)*1993 Jun;84(6):671-3.
204. Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Bronchoconstriction occurring during exercise in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*1994 Feb;149(2 Pt 1):352-7.
205. Suman OE, Babcock MA, Pegelow DF, Jarjour NN, Reddan WG. Airway obstruction during exercise in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*1995 Jul;152(1):24-31.
206. Suman OE, Beck KC, Babcock MA, Pegelow DF, Reddan AW. Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *J Appl Physiol*1999 Sep;87(3):1107-13.
207. Anderson SD. Methodology for identifying and assessing exercise-induced asthma. . In: Fish JE, editor. *Bronchial Provocation Tests*. New York: Marcel Dekker; 1993.
208. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Jan;161(1):309-29.
209. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Nevill AM, Harries MG. Mid-expiratory flow versus FEV1 measurements in the diagnosis of exercise induced asthma in elite athletes. *Thorax*2006 Feb;61(2):111-4.
210. Larsson K. Self-reported obstructive airway symptoms are common in young cross-country skiers. . *Scan J Med Sci Sports*1994;4:124-7.

211. Pellicer C. Métodos diagnósticos del asma inducido por el esfuerzo. . In: Drobnic F, editor. Asma inducido por esfuerzo. Madrid: Medical & Marketing Communications S.L. ; 2001.
212. Randolph C, Fraser B, Matasavage C. The free running athletic screening test as a screening test for exercise induced asthma in high school. *Allergy and Asthma Proceedings*1997;18(2):93-8.
213. Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA, Judelson DA. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest*2004 Mar;125(3):909-15.
214. Scott S. Exercise-induced bronchospasm - An update. *Acsms Health & Fitness Journal*2008;12(2):36-8.
215. Smith CM, Anderson SD. Inhalation provocation tests using nonisotonic aerosols. *J Allergy Clin Immunol*1989 Nov;84(5 Pt 1):781-90.
216. Smith L. Exercise testing in adults and children. In: McFadden ER, editor. *Exercise-induced asthma*. New York: Dekker; 1999. p. 235-59.
217. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*1993 Mar;16:53-83.
218. Storms WW. Exercise-induced asthma: diagnosis and treatment for the recreational or elite athlete. *Med Sci Sports Exerc*1999 Jan;31(1 Suppl):S33-8.
219. Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastronarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*2007;39(9):1487-92.
220. McFadden ER, Jr. Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med*1975 Mar 13;292(11):555-9.
221. Wiens L, Sabath R, Ewing L, Gowdamarajan R, Portnoy J, Scagliotti D. Chest pain in otherwise healthy children and adolescents is frequently caused by exercise-induced asthma. *Pediatrics*1992 Sep;90(3):350-3.
222. Heir T, Oseid S. Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*1994;4(2):128-33.
223. Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, Jenkinson DM, Mayers LB, Im J. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc*2000 Feb;32(2):309-16.
224. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*1968 Oct;65(4):281-393.
225. Turcotte H, Langdeau JB, Bowie DM, Boulet LP. Are questionnaires on respiratory symptoms reliable predictors of airway hyperresponsiveness in athletes and sedentary subjects? *J Asthma*2003 Feb;40(1):71-80.
226. Capao-Filipe M, Moreira A, Delgado L, Rodrigues J, Vaz M. Exercise-induced bronchoconstriction and respiratory symptoms in elite athletes. *Allergy*2003 Nov;58(11):1196.
227. Bonini S, Brusasco V, Carlsen KH, Delgado L, Del Giacco SR, Haahtela T, et al. Diagnosis of asthma and permitted use of inhaled beta2-agonists in athletes. *Allergy*2004 Jan;59(1):33-6.
228. Turcotte H, Langdeau JB, Thibault G, Boulet LP. Prevalence of respiratory symptoms in an athlete population. *Respir Med*2003 Aug;97(8):955-63.



229. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Jul;114(1):40-7.
230. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Harries MG. Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective. *Thorax* 2005;60(8):629-32.
231. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999 Mar;115(3):649-53.
232. Brudno DS, Wagner JM, Rupp NT. Length of postexercise assessment in the determination of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy* 1994 Sep;73(3):227-31.
233. Nastasi KJ, Heinly TL, Blaiss MS. Exercise-induced asthma and the athlete. *J Asthma* 1995;32(4):249-57.
234. Sandsund M, Faerevik H, Reinertsen RE, Bjermer L. Effects of breathing cold and warm air on lung function and physical performance in asthmatic and nonasthmatic athletes during exercise in the cold. *Ann N Y Acad Sci* 1997 Mar 15;813:751-6.
235. Beuther DA, Martin RJ. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest* 2006 May;129(5):1188-93.
236. Fitch KD, Morton AR. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Br Med J* 1971 Dec 4;4(5787):577-81.
237. Poppius H, Muittari A, Kreus KE, Korhonen O, Viljanen A. Exercise asthma and disodium cromoglycate. *Br Med J* 1970 Nov 7;4(5731):337-9.
238. Anderson SD, Silverman M, Tai E, Godfrey S. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Br Med J* 1971 Dec 25;4(5790):814-5.
239. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984 May;73(5 Pt 2):660-5.
240. Karjalainen J. Exercise response in 404 young men with asthma: no evidence for a late asthmatic reaction. *Thorax* 1991 Feb;46(2):100-4.
241. Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995 May;8(5):729-36.
242. Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000 Sep;106(3):419-28.
243. McFadden ER, Jr. Exercise-induced airway obstruction. *Clin Chest Med* 1995 Dec;16(4):671-82.
244. Kinnula VL, Sovijarvi AR. Hyperventilation during exercise: independence on exercise-induced bronchoconstriction in mild asthma. *Respir Med* 1996 Mar;90(3):145-51.
245. Lacroix VJ. Exercise-induced asthma. *Phys Sportsmed* 1999;27(12):75-92.
246. Lee SY, Kim HB, Yu J, Hong SJ. Exercise-induced asthma in children. *Expert Review of Clinical Immunology* 2009;5(2):193-207.
247. Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bedard PM, Lavoie A, et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997 Jan;27(1):52-9.
248. Warner JO. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, airway inflammation, and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998 May;9(2):56-60.
249. Helenius IJ, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Venge P. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998 Apr;53(4):346-52.
250. Lee TH. Precipitating factors of asthma. *Br Med Bull* 1992 Jan;48(1):169-78.

251. Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *British Journal of Sports Medicine*1998;32(2):125-9.
252. Hough DO, Dec KL. Exercise-induced asthma and anaphylaxis. *Sports Med*1994 Sep;18(3):162-72.
253. Heaman DJ, Estes J. The free-running asthma screening test: An approach to screening for exercise-induced asthma in rural Alabama. *Journal of School Health*1997;67(3):83-8.
254. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334.
255. Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV, Byth K. A springtime olympics demands special consideration for allergic athletes. *J Allergy Clin Immunol*2000 Aug;106(2):260-6.
256. Bonadonna P, Senna G, Zanon P, Cocco G, Dorizzi R, Gani F, et al. Cold-induced rhinitis in skiers--clinical aspects and treatment with ipratropium bromide nasal spray: a randomized controlled trial. *Am J Rhinol*2001 Sep-Oct;15(5):297-301.
257. Alaranta A, Alaranta H, Heliovaara M, Alha P, Palmu P, Helenius I. Allergic rhinitis and pharmacological management in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc*2005 May;37(5):707-11.
258. Randolph CC, Dreyfus D, Rundell KW, Bangladore D, Fraser B. Prevalence of allergy and asthma symptoms in recreational roadrunners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*2006;38(12):2053-7.
259. Bonini M, Lapucci G, Petrelli G, Todaro A, Pamich T, Rasi G, et al. Predictive value of allergy and pulmonary function tests for the diagnosis of asthma in elite athletes. *Allergy*2007 Oct;62(10):1166-70.
260. Larsson L, Hemmingsson P, Boethius G. Self-reported obstructive airway symptoms are common in young cross-country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*1994;4(2):124-7.
261. Weiler JM, editor. *Allergic and Respiratory Disease in Sports Medicine*. New York: Marcel Dekker Inc; 1997.
262. Anderson SD. Diagnosis and management of exercise-induced asthma. In: Gershwin ME, editor. *Bronchial Asthma: Principles, Diagnosis and Practice*: Human Press Inc.; 1992.
263. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med*2001 Oct;35(5):344-7.
264. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J*2003 Jun;21(6):1050-68.
265. Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol*2003 Feb;24(1):27-54.
266. Miller MG, Weiler JM, Baker R, Collins J, D'Alonzo G. National Athletic Trainers' Association position statement: management of asthma in athletes. *J Athl Train*2005 Jul-Sep;40(3):224-45.
267. Brannan JD, Anderson SD, Perry CP, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res*2005;6:144.
268. Moreno RH, Hogg JC, Pare PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis*1986 Jun;133(6):1171-80.

269. Macklem PT. A hypothesis linking bronchial hyperreactivity and airway inflammation: implications for therapy. *Ann Allergy*1990 Feb;64(2 Pt 1):113-6.
270. Carlsen KH, Engh G, Mork M, Schroder E. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to metacholine bronchial responsiveness: different patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respir Med*1998 Feb;92(2):308-15.
271. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*1995 May;50(5):511-6.
272. Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan C, Avital A. Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax*1991 Jul;46(7):488-92.
273. Dautrebande L. Crise d'asthme experimental par aerosols de carbaminoycholine chez l'homme, traitée par dispersat de phénylaminopropane. Étude de l'action sur la respiration de ces substances par la détermination du volume respiratoire utile. . *Presse Méd*1941;49:942-46.
274. Tiffeneau R. Epreuve de bronchoconstriction et bronchodilatation par aérosols. Emploi pour le dépistage, la mesure et le controle des insufficiences respiratoires chroniques. . *Bull Acad Nat Med*1945;129:165-8.
275. Curry JJ. The Action of Histamine on the Respiratory Tract in Normal and Asthmatic Subjects. *J Clin Invest*1946 Nov;25(6):785-91.
276. de Vries K, Booy-Nord H, Lende Ry, van Lookeren Campagne JG, Orie NG. Reactivity of the bronchial tree to different stimuli. *Bronches*1968 Nov-Dec;18(6):439-52.
277. Orehek J, Gayrard P. [Non-specific bronchial provocation tests in asthma (author's transl)]. *Bull Eur Physiopathol Respir*1976 Jul-Aug;12(4):565-98.
278. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol*1981 Nov;68(5):347-55.
279. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol*1992 Jan;89(1 Pt 1):23-30.
280. Eiser NM. Guidelines for standardization of bronchial challenge with (nonspecific) bronchoconstricting agents. Working Group on Bronchial Hyperreactivity SEPCR. *Bull Eur Physiopathol Respir*1983;19:495-514.
281. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax*1983 Oct;38(10):760-5.
282. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy*1987 Jul;17(4):271-81.
283. Pedersen L, Winther S, Backer V, Anderson SD, Larsen KR. Airway responses to eucapnic hyperpnea, exercise, and methacholine in elite swimmers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*2008;40(9):1567-72.
284. Bougault V. Respiratory symptoms and prevalence of airway hyperresponsiveness (AHR) in elite swimmers. *Am J Rep Crit Care Med*2008;177:A998.
285. Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of inhaled leukotriene C4, leukotriene D4, and histamine in normal human subjects. *Thorax*1984 Jul;39(7):500-4.



286. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest*1997 Feb;111(2 Suppl):27S-34S.
287. Stensrud T, Berntsen S, Carlsen KH. Humidity influences exercise capacity in subjects with exercise-induced bronchoconstriction (EIB). *Respir Med*2006 Sep;100(9):1633-41.
288. Stensrud T, Mykland KV, Gabrielsen K, Carlsen KH. Bronchial hyperresponsiveness in skiers: field test versus methacholine provocation? *Med Sci Sports Exerc*2007 Oct;39(10):1681-6.
289. Zach MS, Polgar G. Cold air challenge of airway hyperreactivity in children: dose-response interrelation with a reaction plateau. *J Allergy Clin Immunol*1987 Jul;80(1):9-17.
290. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*1998 Oct;158(4):1120-6.
291. Holzer K, Anderson SD, Chan HK, Douglass J. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med*2003 Feb 15;167(4):534-7.
292. Boulet LP, Legris C, Thibault L, Turcotte H. Comparative bronchial responses to hyperosmolar saline and methacholine in asthma. *Thorax*1987 Dec;42(12):953-8.
293. Pauwels R, Joos G, Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. *Clin Allergy*1988 Jul;18(4):317-21.
294. O'Byrne PM, Dolovich J, Hargreave FE. Late asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis*1987 Sep;136(3):740-51.
295. Hargreave FE, Dolovich J, O'Byrne PM, Ramsdale EH, Daniel EE. The origin of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*1986 Nov;78(5 Pt 1):825-32.
296. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Jun;161(6):2086-91.
297. Henriksen AH, Tveit KH, Holmen TL, Sue-Chu M, Bjermer L. A study of the association between exercise-induced wheeze and exercise versus methacholine-induced bronchoconstriction in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*2002 Jun;13(3):203-8.
298. Allegra L, Bianco S. Non-specific broncho-reactivity obtained with an ultrasonic aerosol of distilled water. *Eur J Respir Dis Suppl*1980;106:41-9.
299. Schoeffel RE, Anderson SD, Altounyan RE. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *Br Med J (Clin Res Ed)*1981 Nov 14;283(6302):1285-7.
300. Gravelyn TR, Pan PM, Eschenbacher WL. Mediator release in an isolated airway segment in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis*1988 Mar;137(3):641-6.
301. Belcher NG, Lee TH, Rees PJ. Airway responses to hypertonic saline, exercise and histamine challenges in bronchial asthma. *Eur Respir J*1989 Jan;2(1):44-8.
302. Finnerty JP, Holgate ST. Evidence for the roles of histamine and prostaglandins as mediators in exercise-induced asthma: the inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen alone and in combination. *Eur Respir J*1990 May;3(5):540-7.
303. Finney MJ, Anderson SD, Black JL. Terfenadine modifies airway narrowing induced by the inhalation of nonisotonic aerosols in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis*1990 May;141(5 Pt 1):1151-7.

304. Rodwell LT, Anderson SD, Seale JP. Inhaled clemastine, an H1 antihistamine inhibits airway narrowing caused by aerosols of non-isotonic saline. *Eur Respir J*1991 Oct;4(9):1126-34.
305. Umeno E, McDonald DM, Nadel JA. Hypertonic saline increases vascular permeability in the rat trachea by producing neurogenic inflammation. *J Clin Invest*1990 Jun;85(6):1905-8.
306. Anderson SD, Schoeffel RE, Finney M. Evaluation of ultrasonically nebulised solutions for provocation testing in patients with asthma. *Thorax*1983 Apr;38(4):284-91.
307. Schoeffel RE, Anderson SD, Lindsay DA. Sodium cromoglycate as a pressurised aerosol (vicrom) in exercise-induced asthma. *Aust N Z J Med*1983 Apr;13(2):157-61.
308. Robuschi M, Gambaro G, Spagnotto S, Vaghi A, Bianco S. Inhaled frusemide is highly effective in preventing ultrasonically nebulised water bronchoconstriction. *Pulm Pharmacol*1989;1(4):187-91.
309. Rodwell LT. Inhaled furosemide inhibits the airway response to challenge with 4,5% Na Cl aerosol in asthmatic subjects. *Thoracic Society of Australia & New Zeland Annual Scientific Conference*1992. p. 42.
310. Rodwell LT, Anderson SD, Seale JP. Inhaled steroids modify bronchial responses to hyperosmolar saline. *Eur Respir J*1992 Sep;5(8):953-62.
311. Anderson SD, Schoeffel RE. Respiratory heat and water loss during exercise in patients with asthma. Effect of repeated exercise challenge. *Eur J Respir Dis*1982 Sep;63(5):472-80.
312. Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, Perry CP, Daviskas E, Kendall M. Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis*1982 Sep;63(5):459-71.
313. Daviskas E, Gonda I, Anderson SD. Mathematical modeling of heat and water transport in human respiratory tract. *J Appl Physiol*1990 Jul;69(1):362-72.
314. Daviskas E, Gonda I, Anderson SD. Local airway heat and water vapour losses. *Respir Physiol*1991 Apr;84(1):115-32.
315. McFadden ER, Jr., Nelson JA, Skowronski ME, Lenner KA. Thermally induced asthma and airway drying. *Am J Respir Crit Care Med*1999 Jul;160(1):221-6.
316. Tessier P, Ghezzi H, L'Archeveque J, Cartier A, Malo JL. Shape of the dose-response curve to cold air inhalation in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*1987 Dec;136(6):1418-23.
317. O'Byrne PM, Ryan G, Morris M, McCormack D, Jones NL, Morse JL, et al. Asthma induced by cold air and its relation to nonspecific bronchial responsiveness to methacholine. *Am Rev Respir Dis*1982 Mar;125(3):281-5.
318. Heaton RW, Henderson AF, Costello JF. Cold air as a bronchial provocation technique. Reproducibility and comparison with histamine and methacholine inhalation. *Chest*1984 Dec;86(6):810-4.
319. Phillips YY, Jaeger JJ, Laube BL, Rosenthal RR. Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture. A simple system for bronchial challenge by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis*1985 Jan;131(1):31-5.
320. Farley RD, Albazzaz MK, Patel KR. Role of cooling and drying in hyperventilation induced asthma. *Thorax*1988 Apr;43(4):289-94.
321. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *J Allergy Clin Immunol*2000 Sep;106(3):453-9.
322. Anderson SD, Silverman M, Konig P, Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest*1975 Jan;69(1):1-39.

323. McFadden ER, Jr., Feldman NT. Asthma: pathophysiology and clinical correlates. *Med Clin North Am*1977 Nov;61(6):1229-38.
324. McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Haynes RL, Wellman JJ. Predominant site of flow limitation and mechanisms of postexercise asthma. *J Appl Physiol*1977 May;42(5):746-52.
325. McFadden ER, Jr., Stearns DR, Ingram RH, Jr., Leith DE. Relative contributions of hypocarbia and hyperpnea as mechanisms in postexercise asthma. *J Appl Physiol*1977 Jan;42(1):22-7.
326. Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration*1977;34(6):305-13.
327. McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr. Exercise-induced asthma: Observations on the initiating stimulus. *N Engl J Med*1979 Oct 4;301(14):763-9.
328. Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis*1987 May;135(5):1043-8.
329. McFadden ER, Jr. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet*1990 Apr 14;335(8694):880-3.
330. Peters SP. Mechanism of mast cell activation. In: Busse WW, editor. *Asthma and Rhinitis*. Cambridge (UK): Blackwell Scientific Publications; 1995. p. 221-30.
331. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcock AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J*1994 Jan;7(1):43-9.
332. Rundell KW, Spiering BA, Judelson DA, Wilson MH. Bronchoconstriction during cross-country skiing: is there really a refractory period? *Med Sci Sports Exerc*2003 Jan;35(1):18-26.
333. Ogston J, Butcher JD. A sport-specific protocol for diagnosing exercise-induced asthma in cross-country skiers. *Clin J Sport Med*2002 Sep;12(5):291-5.
334. Anderson SD. Exercise-induced asthma. In: Middleton E, editor. *Allergy: Principles and practice*: The CV Mosby Company; 1993.
335. Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Airway narrowing measured by spirometry and impulse oscillometry following room temperature and cold temperature exercise. *Chest*2005 Oct;128(4):2412-9.
336. Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Cold air inhalation does not affect the severity of EIB after exercise or eucapnic voluntary hyperventilation. *Med Sci Sports Exerc*2005 Apr;37(4):544-9.
337. Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Impulse oscillometry is sensitive to bronchoconstriction after eucapnic voluntary hyperventilation or exercise. *J Asthma*2006 Jan-Feb;43(1):49-55.
338. Henriksen JM. Reproducibility of exercise-induced asthma in children. *Allergy*1986 Apr;41(3):225-31.
339. Dahlen B, O'Byrne PM, Watson RM, Roquet A, Larsen F, Inman MD. The reproducibility and sample size requirements of exercise-induced bronchoconstriction measurements. *Eur Respir J*2001 Apr;17(4):581-8.
340. Bye MR, Kerstein D, Barsh E. The importance of spirometry in the assessment of childhood asthma. *Am J Dis Child*1992 Aug;146(8):977-8.
341. Eggleston PA, Rosenthal RR, Anderson SA, Anderton R, Bierman CW, Bleecker ER, et al. Guidelines for the methodology of exercise challenge testing of asthmatics. Study Group on Exercise Challenge, Bronchoprovocation Committee, American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol*1979 Dec;64(6 pt 2):642-5.

342. Godfrey S, Silverman M, Anderson SD. The use of the treadmill for assessing exercise-induced asthma and the effect of varying the severity and duration of exercise. *Pediatrics*1975 Nov;56(5 pt-2 suppl):893-8.
343. König P. Exercise challenge: indications and techniques. *Allergy Proc*1989 Sep-Oct;10(5):345-8.
344. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child*1972 Dec;47(256):882-9.
345. Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med*2000 Aug;94(8):750-5.
346. Maestu LP. Manual SEPAR de procedimientos. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Madrid: Luzan 5 SA de Ediciones; 2002.
347. Fonseca JA, Costa-Pereira A, Delgado L, Silva LN, Magalhaes M, Castel-Branco MG, et al. Pulmonary function electronic monitoring devices: a randomized agreement study. *Chest*2005 Sep;128(3):1258-65.
348. Beck KC. Evaluation exercise capacity and airway function in the athlete. . In: Weiler JM, editor. *Allergic and Respiratory Disease in Sports Medicine*. Ney York: Marcel Dekker Inc; 1996.
349. Nish WA, Schwietz LA. Underdiagnosis of asthma in young adults presenting for USAF basic training. *Ann Allergy*1992 Sep;69(3):239-42.
350. Odonnell AE, Fling J. Exercise-induced airflow obstruction in a healthy military population. *Chest*1993;103(3):742-4.
351. Carlsen KH, Anderson SD, Bjerner L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*2008 Apr;63(4):387-403.
352. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*2008;122(2):225-35.
353. Randolph C. Exercise for children. *Pediatrics*1991 Jul;88(1):185.
354. Corrigan B, Kazlauskas F. Medication use in athletes selected for doping control at the Sydney Olympics (2000). *Clinical Journal of Sport Medicine*2003;13(1):33-40.
355. Anderson SD. Criteria for diagnosis of asthma, exercise-induced bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness for athlete: lessons from the Olympic Games. *Er Respir Mon*2005;33:48-66.
356. López-Silvarrey Varela F. Asma inducido por ejercicio. In: Guillén del Castillo M, editor. *Ejercicio físico y salud : Tendencias actuales y aplicaciones*. 1ª ed. Sevilla: Wanceulen; 2004.
357. Lex C, Dymek S, Heying R, Kovacevic A, Kramm CM, Schuster A. Value of surrogate tests to predict exercise-induced bronchoconstriction in atopic childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*2007 Mar;42(3):225-30.
358. Yamauchi K. [Diagnostic approach based on physiopathology. 1. Diagnosis of bronchial asthma]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*2004 Oct 10;93(10):2059-65.
359. Tillie-Leblond I, Iliescu C, Deschildre A. [Physiopathology of inflammatory events in asthma]. *Arch Pediatr*2004 Jun;11 Suppl 2:58s-64s.
360. Malmberg LP, Turpeinen H, Ryttilä P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy*2005 Apr;60(4):464-8.

361. Gabazza EC, Taguchi O, Tamaki S, Murashima S, Kobayashi H, Yasui H, et al. Role of nitric oxide in airway remodelling. *Clin Sci (Lond)*2000 Mar;98(3):291-4.
362. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*2005 Sep;35(9):1175-9.
363. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*1987 Jun 11-17;327(6122):524-6.
364. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*1987 Dec;84(24):9265-9.
365. Bhagat K, Vallance P. Nitric oxide 9 years on. *J R Soc Med*1996 Dec;89(12):667-73.
366. de Diego Damia A. [Nitric oxide in asthma: what good does it do?]. *Arch Bronconeumol*2010 Apr;46(4):157-9.
367. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol*1993 Oct;9(4):371-7.
368. Furukawa K, Harrison DG, Saleh D, Shennib H, Chagnon FP, Giaid A. Expression of nitric oxide synthase in the human nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med*1996 Feb;153(2):847-50.
369. Rosbe KW, Mims JW, Prazma J, Petrusz P, Rose A, Drake AF. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase activity in upper respiratory epithelium. *Laryngoscope*1996 Sep;106(9 Pt 1):1075-9.
370. Denis M. Tumor necrosis factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor stimulate human macrophages to restrict growth of virulent *Mycobacterium avium* and to kill avirulent *M. avium*: killing effector mechanism depends on the generation of reactive nitrogen intermediates. *J Leukoc Biol*1991 Apr;49(4):380-7.
371. Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production. *J Immunol*1988 Oct 1;141(7):2407-12.
372. Stuehr DJ, Cho HJ, Kwon NS, Weise MF, Nathan CF. Purification and characterization of the cytokine-induced macrophage nitric oxide synthase: an FAD- and FMN-containing flavoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*1991 Sep 1;88(17):7773-7.
373. Sheu FS, Zhu W, Fung PC. Direct observation of trapping and release of nitric oxide by glutathione and cysteine with electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Biophys J*2000 Mar;78(3):1216-26.
374. Stamler JS, Simon DI, Osborne JA, Mullins ME, Jaraki O, Michel T, et al. S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compounds. *Proc Natl Acad Sci U S A*1992 Jan 1;89(1):444-8.
375. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun*1991 Dec 16;181(2):852-7.
376. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*1993 Oct;6(9):1368-70.
377. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*1996 Jan;153(1):454-7.



378. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr Opin Pulm Med*2000 Jan;6(1):21-5.
379. Guo FH, Comhair SA, Zheng S, Dweik RA, Eissa NT, Thomassen MJ, et al. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis. *J Immunol*2000 Jun 1;164(11):5970-80.
380. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*2003 Mar;123(3):751-6.
381. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*1997 Jul;10(7):1683-93.
382. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*1999 Dec;160(6):2104-17.
383. Baraldi E, de Jongste JC. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J*2002 Jul;20(1):223-37.
384. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*2005 Apr 15;171(8):912-30.
385. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*1990 Oct 11;323(15):1033-9.
386. Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelbladt O, Bjornsson E, Roomans GM, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Dec;162(6):2295-301.
387. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*2001 Dec 1;164(11):2107-13.
388. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med*2001 Oct 15;164(8 Pt 1):1376-81.
389. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, Nicholson AG, Haslam PL, Wilson NM, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med*2006 Dec 15;174(12):1286-91.
390. Silvestri M, Spallarossa D, Frangova Yourukova V, Battistini E, Fregonese B, Rossi GA. Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma. *Eur Respir J*1999 Feb;13(2):321-6.
391. Al-Ali MK, Howarth PH. Exhaled nitric oxide levels in exacerbations of asthma, chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia. *Saudi Med J*2001 Mar;22(3):249-53.
392. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham SR, Chung KF, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. Asthma and Allergy Group. *Thorax*1998 Dec;53(12):1030-4.
393. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Morris J, Woodcock A, Custovic A. Exposure and sensitization to indoor allergens: association with lung function, bronchial

- reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. *J Allergy Clin Immunol*2003 Aug;112(2):362-8.
394. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukkani N, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol*2000 Oct;106(4):645-50.
395. Mappa L, Cardinale F, Camodeca R, Tortorella ML, Pietrobelli A, Armenio L, et al. Exhaled nitric oxide and air trapping correlation in asthmatic children. *Allergy*2005 Nov;60(11):1436-9.
396. Baraldi E, Carra S, Dario C, Azzolin N, Ongaro R, Marcer G, et al. Effect of natural grass pollen exposure on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*1999 Jan;159(1):262-6.
397. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Peroni D, Zanolla L, et al. Allergen avoidance is associated with a fall in exhaled nitric oxide in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*1999 Dec;104(6):1323-4.
398. Kharitonov SA, Yates D, Springall DR, Buttery L, Polak J, Robbins RA, et al. Exhaled nitric oxide is increased in asthma. *Chest*1995 Mar;107(3 Suppl):156S-7S.
399. Frank TL, Adisesh A, Pickering AC, Morrison JF, Wright T, Francis H, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*1998 Oct;158(4):1032-6.
400. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy*1999 Sep;29(9):1276-80.
401. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Suzuki Y, et al. Exhaled nitric oxide in asthmatic children exposed to relevant allergens: effect of flunisolide. *Eur Respir J*2000 Apr;15(4):730-4.
402. Barreto M, Villa MP, Martella S, Ronchetti F, Darder MT, Falasca C, et al. Exhaled nitric oxide in asthmatic and non-asthmatic children: influence of type of allergen sensitization and exposure to tobacco smoke. *Pediatr Allergy Immunol*2001 Oct;12(5):247-56.
403. Leuppi JD, Downs SH, Downie SR, Marks GB, Salome CM. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax*2002 Jun;57(6):518-23.
404. van Amsterdam JG, Bischoff EW, de Klerk A, Verlaan AP, Jongbloets LM, van Loveren H, et al. Exhaled NO level and number of eosinophils in nasal lavage as markers of pollen-induced upper and lower airway inflammation in children sensitive to grass pollen. *Int Arch Occup Environ Health*2003 May;76(4):309-12.
405. van Amsterdam JG, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, et al. The relationship between exhaled nitric oxide and allergic sensitization in a random sample of school children. *Clin Exp Allergy*2003 Feb;33(2):187-91.
406. Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax*2003 Dec;58(12):1048-52.
407. Sacco O, Sale R, Silvestri M, Serpero L, Sabatini F, Raynal ME, et al. Total and allergen-specific IgE levels in serum reflect blood eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide concentrations but not pulmonary functions in allergic asthmatic children sensitized to house dust mites. *Pediatr Allergy Immunol*2003 Dec;14(6):475-81.
408. Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS, et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J*2005 Mar;25(3):455-61.

409. Chng SY, Van Bever HP, Lian D, Lee SX, Xu XN, Wang XS, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and atopy in Asian young adults. *Respirology*2005 Jan;10(1):40-5.
410. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Woodcock A, Custovic A. Relationship between exposure to domestic allergens and bronchial hyperresponsiveness in non-sensitised, atopic asthmatic subjects. *Thorax*2005 Jan;60(1):17-21.
411. Spanier AJ, Hornung R, Lierl M, Lanphear BP. Environmental exposures and exhaled nitric oxide in children with asthma. *J Pediatr*2006 Aug;149(2):220-6.
412. Prasad A, Langford B, Stradling JR, Ho LP. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children. *Respir Med*2006 Jan;100(1):167-73.
413. Gratziou C, Lignos M, Dassiou M, Roussos C. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J*1999 Oct;14(4):897-901.
414. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*2000 Oct;106(4):638-44.
415. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*1995 Jun;151(6):1894-9.
416. Olin AC, Alving K, Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy*2004 Feb;34(2):221-6.
417. Franklin PJ, Stick SM, Le Souef PN, Ayres JG, Turner SW. Measuring exhaled nitric oxide levels in adults: the importance of atopy and airway responsiveness. *Chest*2004 Nov;126(5):1540-5.
418. Ihre E, Gyllfors P, Gustafsson LE, Kumlin M, Dahlen B. Early rise in exhaled nitric oxide and mast cell activation in repeated low-dose allergen challenge. *Eur Respir J*2006 Jun;27(6):1152-9.
419. Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K, Bisgaard H. Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol*2006 Jun;117(6):1272-6.
420. Henriksen AH, Langaas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J*2000 May;15(5):849-55.
421. Heffler E, Guida G, Marsico P, Bergia R, Bommarito L, Ferrero N, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *Respir Med*2006 Nov;100(11):1981-7.
422. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, Gutierrez C, Zamel N, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*1999 Jun;159(6):1810-3.
423. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax*2002 May;57(5):383-7.
424. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax*2003 Jun;58(6):494-9.
425. Henriksen AH, Holmen TL, Bjermer L. Gender differences in asthma prevalence may depend on how asthma is defined. *Respir Med*2003 May;97(5):491-7.
426. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*2004 Feb 15;169(4):473-8.



427. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Role of endogenous nitric oxide in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*2000 Dec;106(6):1081-7.
428. Kotaru C, Skowronski M, Coreno A, McFadden ER, Jr. Inhibition of nitric oxide synthesis attenuates thermally induced asthma. *J Appl Physiol*2001 Aug;91(2):703-8.
429. ElHalawani SM, Ly NT, Mahon RT, Amundson DE. Exhaled nitric oxide as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest*2003 Aug;124(2):639-43.
430. Carraro S, Corradi M, Zanconato S, Alinovi R, Pasquale MF, Zacchello F, et al. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes are increased in children with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol*2005 Apr;115(4):764-70.
431. Buchvald F, Hermansen AN, Nielsen KG, Bisgaard H. Exhaled nitric oxide predicts exercise induced bronchoconstriction in asthmatic school children. *Chest*2005 Oct;128(4):1964-7.
432. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax*2005 May;60(5):383-8.
433. de Meer G, van Amsterdam JG, Janssen NA, Meijer E, Steerenberg PA, Brunekreef B. Exhaled nitric oxide predicts airway hyper-responsiveness to hypertonic saline in children that wheeze. *Allergy*2005 Dec;60(12):1499-504.
434. Garcia-Rio F, Ramirez M, Mediano O, Lores V, Rojo B, Villasante C, et al. Exhaled nitric oxide and airway caliber during exercise-induced bronchoconstriction. *Int J Sports Med*2006 Nov;27(11):905-10.
435. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Resp J*1997;10:1683-93.
436. ATS. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*1999 Dec;160(6):2104-17.
437. ERSATS. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*2005 Apr 15;171(8):912-30.
438. ATS. ATS Workshop Proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate: Executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*2006 Apr 1;173(7):811-3.
439. Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nitric oxide in exhaled air. *Eur Respir J*1996 Dec;9(12):2671-80.
440. Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuyslenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J*1994 Aug;7(8):1501-4.
441. Kharitonov SA, Chung KF, Evans D, O'Connor BJ, Barnes PJ. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*1996 Jun;153(6 Pt 1):1773-80.
442. Massaro AF, Mehta S, Lilly CM, Kobzik L, Reilly JJ, Drazen JM. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airway gas of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*1996 May;153(5):1510-4.
443. Silkoff PE, McClean PA, Caramori M, Slutsky AS, Zamel N. A significant proportion of exhaled nitric oxide arises in large airways in normal subjects. *Respir Physiol*1998 Jul;113(1):33-8.

444. Tsujino I, Miyamoto K, Nishimura M, Shinano H, Makita H, Saito S, et al. Production of nitric oxide (NO) in intrathoracic airways of normal humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Nov;154(5):1370-4.
445. Byrnes CA, Dinarevic S, Busst C, Bush A, Shinebourne EA. Is nitric oxide in exhaled air produced at airway or alveolar level? *Eur Respir J* 1997 May;10(5):1021-5.
446. Zetterquist W, Pedroletti C, Lundberg JO, Alving K. Salivary contribution to exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 1999 Feb;13(2):327-33.
447. Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM, Kaneko F, Hutte R, Stuehr DJ, et al. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest* 1998 Feb 1;101(3):660-6.
448. Suzuki H, Krasney JA. Nitric oxide in single-breath exhalation in humans. *Jpn J Physiol* 1997 Aug;47(4):335-9.
449. Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Intragastric nitric oxide production in humans: measurements in expelled air. *Gut* 1994 Nov;35(11):1543-6.
450. Kimberly B, Nejadnik B, Giraud GD, Holden WE. Nasal contribution to exhaled nitric oxide at rest and during breathholding in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb;153(2):829-36.
451. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1995 Apr;1(4):370-3.
452. Schedin U, Frostell C, Persson MG, Jakobsson J, Andersson G, Gustafsson LE. Contribution from upper and lower airways to exhaled endogenous nitric oxide in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995 Apr;39(3):327-32.
453. Lundberg JO, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 1994 Dec;152(4):431-2.
454. Kharitonov SA, Barnes PJ. Nasal contribution to exhaled nitric oxide during exhalation against resistance or during breath holding. *Thorax* 1997 Jun;52(6):540-4.
455. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jan;155(1):260-7.
456. Hogman M, Stromberg S, Schedin U, Frostell C, Hedenstierna G, Gustafsson LE. Nitric oxide from the human respiratory tract efficiently quantified by standardized single breath measurements. *Acta Physiol Scand* 1997 Apr;159(4):345-6.
457. Robbins RA, Floreani AA, Von Essen SG, Sisson JH, Hill GE, Rubinstein I, et al. Measurement of exhaled nitric oxide by three different techniques. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 May;153(5):1631-5.
458. Imada M, Iwamoto J, Nonaka S, Kobayashi Y, Unno T. Measurement of nitric oxide in human nasal airway. *Eur Respir J* 1996 Mar;9(3):556-9.
459. Silkoff PE, Chatkin J, Qian W, Chakravorty S, Gutierrez C, Furlott H, et al. Nasal nitric oxide: a comparison of measurement techniques. *Am J Rhinol* 1999 May-Jun;13(3):169-78.
460. Tsoukias NM, Shin HW, Wilson AF, George SC. A single-breath technique with variable flow rate to characterize nitric oxide exchange dynamics in the lungs. *J Appl Physiol* 2001 Jul;91(1):477-87.
461. Sato K, Sakamaki T, Sumino H, Sakamoto H, Hoshino J, Masuda H, et al. Rate of nitric oxide release in the lung and factors influencing the concentration of exhaled nitric oxide. *Am J Physiol* 1996 Jun;270(6 Pt 1):L914-20.

462. Persson MG, Wiklund NP, Gustafsson LE. Endogenous nitric oxide in single exhalations and the change during exercise. *Am Rev Respir Dis*1993 Nov;148(5):1210-4.
463. Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med*1999 Jan;159(1):69-73.
464. Kisson N, Duckworth L, Blake K, Murphy S, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: techniques and interpretation. *Pediatr Pulmonol*1999 Oct;28(4):282-96.
465. Kisson N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, DeNicola LR, et al. Exhaled nitric oxide concentrations: online versus offline values in healthy children. *Pediatr Pulmonol*2002 Apr;33(4):283-92.
466. Avital A, Uwyyed K, Berkman N, Bar-Yishay E, Godfrey S, Springer C. Exhaled nitric oxide is age-dependent in asthma. *Pediatr Pulmonol*2003 Nov;36(5):433-8.
467. Buchvald F, Baraidi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MWH, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*2005 Jun;115(6):1130-6.
468. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest*2006 Nov;130(5):1319-25.
469. Malmberg LP, Petays T, Haahtela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol*2006 Jul;41(7):635-42.
470. Haight RR, Gordon RL, Brooks SM. The effects of age on exhaled breath nitric oxide levels. *Lung*2006 Mar-Apr;184(2):113-9.
471. Pavord ID, Shaw D. The use of exhaled nitric oxide in the management of asthma. *Journal of Asthma*2008;45(7):523-31.
472. Jilma B, Kastner J, Mensik C, Vondrovec B, Hildebrandt J, Krejcy K, et al. Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Life Sci*1996;58(6):469-76.
473. Tsang KW, Ip SK, Leung R, Tipoe GL, Chan SL, Shum IH, et al. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung*2001;179(2):83-91.
474. van der Lee I, van den Bosch JM, Zanen P. Reduction of variability of exhaled nitric oxide in healthy volunteers. *Respir Med*2002 Dec;96(12):1014-20.
475. Grasemann H, Storm van's Gravesande K, Buscher R, Drazen JM, Ratjen F. Effects of sex and of gene variants in constitutive nitric oxide synthases on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*2003 Apr 15;167(8):1113-6.
476. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J*2003 Mar;21(3):433-8.
477. Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C, et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir Res*2006;7:94.
478. Brooks LJ, Byard PJ, Helms RC, Fouke JM, Strohl KP. Relationship between lung volume and tracheal area as assessed by acoustic reflection. *J Appl Physiol*1988 Mar;64(3):1050-4.
479. Latzin P, Beck J, Griesse M. Exhaled nitric oxide in healthy children: variability and a lack of correlation with atopy. *Pediatr Allergy Immunol*2002 Feb;13(1):37-46.
480. Wong GW, Liu EK, Leung TF, Yung E, Ko FW, Hui DS, et al. High levels and gender difference of exhaled nitric oxide in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy*2005 Jul;35(7):889-93.

481. Morris NH, Sooranna SR, Steer PJ, Warren JB. The effect of the menstrual cycle on exhaled nitric oxide and urinary nitrate concentration. *Eur J Clin Invest*1996 Jun;26(6):481-4.
482. Johannesson M, Ludviksdottir D, Janson C. Lung function changes in relation to menstrual cycle in females with cystic fibrosis. *Respir Med*2000 Nov;94(11):1043-6.
483. Oguzulgen IK, Turktaş H, Erbas D. Airway inflammation in premenstrual asthma. *J Asthma*2002 Sep;39(6):517-22.
484. Morris NH, Carroll S, Nicolaides KH, Steer PJ, Warren JB. Exhaled nitric oxide concentration and amniotic fluid nitrite concentration during pregnancy. *Eur J Clin Invest*1995 Feb;25(2):138-41.
485. De Winter-de Groot KM, Van der Ent CK, Prins I, Tersmette JM, Uiterwaal CS. Exhaled nitric oxide: the missing link between asthma and obesity? *J Allergy Clin Immunol*2005 Feb;115(2):419-20.
486. Kazaks A, Uriu-Adams JY, Stern JS, Albertson TE. No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. *J Allergy Clin Immunol*2005 Oct;116(4):929-30; author reply 30.
487. Santamaria F, Montella S, De Stefano S, Sperli F, Barbarano F, Valerio G. Relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*2005 Nov;116(5):1163-4; author reply 4-5.
488. Maniscalco M, de Laurentiis G, Zedda A, Faraone S, Giardiello C, Cristiano S, et al. Exhaled nitric oxide in severe obesity: effect of weight loss. *Respir Physiol Neurobiol*2007 Jun 15;156(3):370-3.
489. Deykin A, Massaro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Apr;161(4 Pt 1):1237-40.
490. Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, Ansarin K, Gutierrez C, Caramori M, et al. Exhaled nitric oxide after beta2-agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*1999 Mar;159(3):940-4.
491. Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Lima JJ. Effect of beta2-agonist treatment and spirometry on exhaled nitric oxide in healthy children and children with asthma. *Pediatr Pulmonol*2002 Sep;34(3):203-8.
492. Gabriele C, Pijnenburg MW, Monti F, Hop W, Bakker ME, de Jongste JC. The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol*2005 May;16(3):243-7.
493. Tee AK, Hui KP. Effect of spirometric maneuver, nasal clip, and submaximal inspiratory effort on measurement of exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Chest*2005 Jan;127(1):131-4.
494. Barreto M, Villa MP, Montesano M, Rennerova Z, Monti F, Darder MT, et al. Reduced exhaled nitric oxide in children after testing of maximal expiratory pressures. *Pediatr Pulmonol*2006 Feb;41(2):141-5.
495. Ho LP, Wood FT, Robson A, Innes JA, Greening AP. The current single exhalation method of measuring exhaled nitric oxide is affected by airway calibre. *Eur Respir J*2000 Jun;15(6):1009-13.
496. Piacentini GL, Bodini A, Peroni DG, Miraglia del Giudice M, Jr., Costella S, Boner AL. Reduction in exhaled nitric oxide immediately after methacholine challenge in asthmatic children. *Thorax*2002 Sep;57(9):771-3.
497. Antczak A, Kharitonov SA, Montuschi P, Gorski P, Barnes PJ. Inflammatory response to sputum induction measured by exhaled markers. *Respiration*2005 Nov-Dec;72(6):594-9.

498. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Caramori M, Chapman KR, Gutierrez C, et al. Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma. *J Asthma*1998;35(6):473-9.
499. de Gouw HW, Hendriks J, Woltman AM, Twiss IM, Sterk PJ. Exhaled nitric oxide (NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*1998 Jul;158(1):315-9.
500. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J*1997 Jul;10(7):1483-8.
501. Terada A, Fujisawa T, Togashi K, Miyazaki T, Katsumata H, Atsuta J, et al. Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1879-84.
502. Mitsufuji H, Kobayashi H, Imasaki T, Ichikawa T, Kawakami T, Tomita T. Acute changes in bronchoconstriction influences exhaled nitric oxide level. *Jpn J Physiol*2001 Apr;51(2):151-7.
503. Garnier P, Fajac I, Dessanges JF, Dall'Ava-Santucci J, Lockhart A, Dinh-Xuan AT. Exhaled nitric oxide during acute changes of airways calibre in asthma. *Eur Respir J*1996 Jun;9(6):1134-8.
504. Olin AC, Aldenbratt A, Ekman A, Ljungkvist G, Jungersten L, Alving K, et al. Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal. *Respir Med*2001 Feb;95(2):153-8.
505. Verges S, Flore P, Favre-Juvin A, Levy P, Wuyam B. Exhaled nitric oxide during normoxic and hypoxic exercise in endurance athletes. *Acta Physiol Scand*2005 Oct;185(2):123-31.
506. Byrnes CA, Dinarevic S, Busst CA, Shinebourne EA, Bush A. Effect of measurement conditions on measured levels of peak exhaled nitric oxide. *Thorax*1997 Aug;52(8):697-701.
507. Bruce C, Yates DH, Thomas PS. Caffeine decreases exhaled nitric oxide. *Thorax*2002 Apr;57(4):361-3.
508. ten Hacken NH, van der Vaart H, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Exhaled nitric oxide is higher both at day and night in subjects with nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*1998 Sep;158(3):902-7.
509. Georges G, Bartelson BB, Martin RJ, Silkoff PE. Circadian variation in exhaled nitric oxide in nocturnal asthma. *J Asthma*1999 Aug;36(5):467-73.
510. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Moeller C, Moseler M, Brandis M, Kuehr J. Circadian variation of exhaled nitric oxide and urinary eosinophil protein X in asthmatic and healthy children. *Pediatr Res*2002 Feb;51(2):190-4.
511. Pijnenburg MW, Floor SE, Hop WC, De Jongste JC. Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma. *Pediatr Allergy Immunol*2006 May;17(3):189-93.
512. Stark H, Purokivi M, Kiviranta J, Randell J, Tukiainen H. Short-term and seasonal variations of exhaled and nasal NO in healthy subjects. *Respir Med*2007 Feb;101(2):265-71.
513. Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet*1994 Jan 15;343(8890):146-7.
514. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*1995 Aug;152(2):609-12.



515. Schilling J, Holzer P, Guggenbach M, Gyurech D, Marathia K, Geroulanos S. Reduced endogenous nitric oxide in the exhaled air of smokers and hypertensives. *Eur Respir J*1994 Mar;7(3):467-71.
516. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Balint B, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide concentrations in asthmatic smokers. *Respiration*2004 Sep-Oct;71(5):463-8.
517. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J*1995 Feb;8(2):295-7.
518. de Gouw HW, Grunberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J*1998 Jan;11(1):126-32.
519. Loveless MO, Phillips CR, Giraud GD, Holden WE. Decreased exhaled nitric oxide in subjects with HIV infection. *Thorax*1997 Feb;52(2):185-6.
520. Pogliaghi S, Krasney JA, Pendergast DR. Effect of gravity on lung exhaled nitric oxide at rest and during exercise. *Respir Physiol*1997 Feb;107(2):157-64.
521. Schmetterer L, Strenn K, Kastner J, Eichler HG, Wolzt M. Exhaled NO during graded changes in inhaled oxygen in man. *Thorax*1997 Aug;52(8):736-8.
522. Guzel NA, Sayan H, Erbas D. Effects of moderate altitude on exhaled nitric oxide, erythrocytes lipid peroxidation and superoxide dismutase levels. *Jpn J Physiol*2000 Apr;50(2):187-90.
523. Duplain H, Sartori C, Lepori M, Egli M, Allemann Y, Nicod P, et al. Exhaled nitric oxide in high-altitude pulmonary edema: role in the regulation of pulmonary vascular tone and evidence for a role against inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Jul;162(1):221-4.
524. Busch T, Bartsch P, Pappert D, Grunig E, Hildebrandt W, Elser H, et al. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*2001 Feb;163(2):368-73.
525. Stromberg S, Lonnqvist PA, Persson MG, Gustafsson LE. Lung distension and carbon dioxide affect pulmonary nitric oxide formation in the anaesthetized rabbit. *Acta Physiol Scand*1997 Jan;159(1):59-67.
526. Carlin RE, Ferrario L, Boyd JT, Camporesi EM, McGraw DJ, Hakim TS. Determinants of nitric oxide in exhaled gas in the isolated rabbit lung. *Am J Respir Crit Care Med*1997 Mar;155(3):922-7.
527. Persson MG, Lonnqvist PA, Gustafsson LE. Positive end-expiratory pressure ventilation elicits increases in endogenously formed nitric oxide as detected in air exhaled by rabbits. *Anesthesiology*1995 Apr;82(4):969-74.
528. Kondo R, Haniuda M, Yamanda T, Sato E, Fujimoto K, Kubo K, et al. Effects of expiratory pressure on nitric oxide in exhaled breath. Is exhaled nitric oxide really unaffected by pressure? *Respir Physiol Neurobiol*2003 Dec 16;139(1):33-40.
529. Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol*2003 Feb;111(2):256-62.
530. Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Fujita H, Yao A, Sata M, et al. Increased nitric oxide production during exercise. *Lancet*1994 Apr 2;343(8901):849-50.
531. Bauer JA, Wald JA, Doran S, Soda D. Endogenous nitric oxide in expired air: effects of acute exercise in humans. *Life Sci*1994;55(24):1903-9.
532. Iwamoto J, Pendergast DR, Suzuki H, Krasney JA. Effect of graded exercise on nitric oxide in expired air in humans. *Respir Physiol*1994 Aug;97(3):333-45.
533. Trolin G, Anden T, Hedenstierna G. Nitric oxide (NO) in expired air at rest and during exercise. *Acta Physiol Scand*1994 Jun;151(2):159-63.

534. Maroun MJ, Mehta S, Turcotte R, Cosio MG, Hussain SN. Effects of physical conditioning on endogenous nitric oxide output during exercise. *J Appl Physiol*1995 Oct;79(4):1219-25.
535. Phillips CR, Giraud GD, Holden WE. Exhaled nitric oxide during exercise: site of release and modulation by ventilation and blood flow. *J Appl Physiol*1996 Jun;80(6):1865-71.
536. Massaro AF, Drazen JM. "Exhaled nitric oxide during exercise: site of release and modulation by ventilation and blood flow". *J Appl Physiol*1996 Jun;80(6):1863-4.
537. Chirpaz-Oddou MF, Favre-Juvin A, Flore P, Eterradosi J, Delaire M, Grimbert F, et al. Nitric oxide response in exhaled air during an incremental exhaustive exercise. *J Appl Physiol*1997 Apr;82(4):1311-8.
538. Scollo M, Zanconato S, Ongaro R, Zaramella C, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Mar;161(3 Pt 1):1047-50.
539. Kippelen P, Caillaud C, Robert E, Masmoudi K, Prefaut C. Exhaled nitric oxide level during and after heavy exercise in athletes with exercise-induced hypoxaemia. *Pflugers Arch*2002 Jun;444(3):397-404.
540. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Exhaled nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*1995 Aug;152(2):800-3.
541. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*1994 Jan 15;343(8890):133-5.
542. Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*1995 Sep;152(3):892-6.
543. Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zacchello F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr*1997 Sep;131(3):381-5.
544. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J*1996 Feb;9(2):196-201.
545. Yates DH, Kharitonov SA, Thomas PS, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med*1996 Jul;154(1):247-50.
546. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med*1999 Oct;160(4):1227-31.
547. Bratton DL, Lanz MJ, Miyazawa N, White CW, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide before and after montelukast sodium therapy in school-age children with chronic asthma: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol*1999 Dec;28(6):402-7.
548. Marczin N, Riedel B, Royston D, Yacoub M. Intravenous nitrate vasodilators and exhaled nitric oxide. *Lancet*1997 Jun 14;349(9067):1742.
549. Mehta S, Stewart DJ, Levy RD. The hypotensive effect of L-arginine is associated with increased expired nitric oxide in humans. *Chest*1996 Jun;109(6):1550-5.
550. Kharitonov SAL, G; Lubec, B; Hjelm, M. Barnes, P.J. L-arginine increases exhaled nitric oxide in normal human subjects. *Clin Sci (Lond)*1995;88:135-9.
551. Ho C.F.; Wang CHL, C.Y.; Yu, C.T.; Kuo, H.P. the effect of bronchodilators on exhaled nitric oxide (NO) in patients with asthma. *Eur Respir J*1998;25(Suppl):102s.

552. Piacentini GL, Bodini A, Vano L, Zanolla L, Costella S, Vicentini L, et al. Influence of environmental concentrations of NO on the exhaled NO test. *Am J Respir Crit Care Med*1998 Oct;158(4):1299-301.
553. Baraldi E, Azzolin NM, Dario C, Carra S, Ongaro R, Biban P, et al. Effect of atmospheric nitric oxide (NO) on measurements of exhaled NO in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*1998 Jul;26(1):30-4.
554. Dillon WC, Hampl V, Shultz PJ, Rubins JB, Archer SL. Origins of breath nitric oxide in humans. *Chest*1996 Oct;110(4):930-8.
555. Silkoff P. A technique to minimize the contribution of nasal nitric oxide to exhaled nitric oxide measured at the mouth in humans (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*1995;151(Suppl):A329.
556. Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma: Role in pulmonary function and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Apr;161(4 Pt 1):1218-28.
557. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol*1998 Aug;85(2):653-66.
558. Pedroletti C, Zetterquist W, Nordvall L, Alving K. Evaluation of exhaled nitric oxide in schoolchildren at different exhalation flow rates. *Pediatr Res*2002 Sep;52(3):393-8.
559. Jorres RAS, H.; Lohmann, J.; Magnussen, H. Determination of bronchial production characteristics of exhaled nitric oxide (NO) in humans. *Am J Respir Crit Care Med*1998;157(Suppl):A612.
560. ATS. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*2005 Apr 15;171(8):912-30.
561. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med*2002 Jun 15;165(12):1597-601.
562. Kisson N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, Silkoff PE. FE(NO): relationship to exhalation rates and online versus bag collection in healthy adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Aug;162(2 Pt 1):539-45.
563. Jobsis Q, Raatgeep HC, Hop WC, de Jongste JC. Controlled low flow off line sampling of exhaled nitric oxide in children. *Thorax*2001 Apr;56(4):285-9.
564. Baraldi E, Scollo M, Zaramella C, Zanconato S, Zacchello F. A simple flow-driven method for online measurement of exhaled NO starting at the age of 4 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Nov;162(5):1828-32.
565. Pijnenburg MW, Lissenberg ET, Hofhuis W, Ghirio L, Ho WC, Holland WP, et al. Exhaled nitric oxide measurements with dynamic flow restriction in children aged 4-8 yrs. *Eur Respir J*2002 Oct;20(4):919-24.
566. Mahut B, Delacourt C, Zerah-Lancner F, De Blic J, Harf A, Delclaux C. Increase in alveolar nitric oxide in the presence of symptoms in childhood asthma. *Chest*2004 Mar;125(3):1012-8.
567. Condorelli P, Shin HW, George SC. Characterizing airway and alveolar nitric oxide exchange during tidal breathing using a three-compartment model. *J Appl Physiol*2004 May;96(5):1832-42.
568. Nguyen TA, Woo-Park J, Hess M, Goins M, Urban P, Vaughan J, et al. Assaying all of the nitrogen oxides in breath modifies the interpretation of exhaled nitric oxide. *Vascul Pharmacol*2005 Dec;43(6):379-84.



569. Vints AM, Oostveen E, Eeckhaut G, Smolders M, De Backer WA. Time-dependent effect of nitrate-rich meals on exhaled nitric oxide in healthy subjects. *Chest*2005 Oct;128(4):2465-70.
570. Martinez T, Weist A, Williams T, Clem C, Silkoff P, Tepper RS. Assessment of exhaled nitric oxide kinetics in healthy infants. *J Appl Physiol*2003 Jun;94(6):2384-90.
571. Tsoukias NM, Tannous Z, Wilson AF, George SC. Single-exhalation profiles of NO and CO<sub>2</sub> in humans: effect of dynamically changing flow rate. *J Appl Physiol*1998 Aug;85(2):642-52.
572. Silkoff PE, Bates CA, Meiser JB, Bratton DL. Single-breath exhaled nitric oxide in preschool children facilitated by a servo-controlled device maintaining constant flow. *Pediatr Pulmonol*2004 Jun;37(6):554-8.
573. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J*2005 Jun;25(6):986-91.
574. Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res*2006;7:67.
575. Gill M, Graff GR, Adler AJ, Dweik RA. Validation study of fractional exhaled nitric oxide measurements using a handheld monitoring device. *J Asthma*2006 Dec;43(10):731-4.
576. Scollo CZ, C.; Zanconato, S.; Baraldi, E. . Exhaled carbon monoxide (ECO) and exhaled nitric oxide (ENO) in children with acute asthma. *Eur respir J*2000;Suppl(31):23.
577. Pedroletti ZZ, W.; Nordval, SL.; Alving, K. Evaluation of different exhalation flow rates in exhaled nitric oxide (ENO) measurements in school children *Eur Respir J*2000;Suppl 31:22.
578. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Measurement of exhaled nitric oxide in young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol*2005 May;16(3):248-53.
579. Sardon Prado O, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Mintegui Aramburu J, Emparanza Knorr JI, Perez-Yarza EG. [Agreement between two devices for measuring exhaled nitric oxide]. *An Pediatr (Barc)*2007 Dec;67(6):572-7.
580. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol*2007 Feb;18(1):42-6.
581. Kovesi T, Kulka R, Dales R. Exhaled nitric oxide concentration is affected by age, height, and race in healthy 9- to 12-year-old children. *Chest*2008 Jan;133(1):169-75.
582. Cobos Barroso N, Perez-Yarza EG, Sardon Prado O, Reverte Bover C, Gartner S, Korta Murua J. [Exhaled nitric oxide in children: a noninvasive marker of airway inflammation]. *Arch Bronconeumol*2008 Jan;44(1):41-51.
583. Marcos Rodriguez PRT, G; Montero Martínez, C; y col. Oxido Nítrico en aire exhalado: valores de referencia. *Arch Bronconeumol*2004;40(Suppl 2):28.
584. Muller KC, Jorres RA, Magnussen H, Holz O. Comparison of exhaled nitric oxide analysers. *Respir Med*2005 May;99(5):631-7.
585. Fortuna AM, Feixas T, Casan P. [Measurement of fraction of exhaled nitric oxide with the portable NIOX-MINO monitor in healthy adults]. *Arch Bronconeumol*2007 Mar;43(3):176-9.
586. Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest*2007 Jun;131(6):1852-6.

587. Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Aug 1;176(3):238-42.
588. Lundberg JO, Nordvall SL, Weitzberg E, Kollberg H, Alving K. Exhaled nitric oxide in paediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996 Oct;75(4):323-6.
589. Olin AC, Stenfors N, Toren K, Blomberg A, Helleday R, Ledin MC, et al. Nitric oxide (NO) in exhaled air after experimental ozone exposure in humans. *Respir Med* 2001 Jun;95(6):491-5.
590. Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Defilippi AC, Fregonese L, Battistini E, et al. Correlations between exhaled nitric oxide levels, blood eosinophilia, and airway obstruction reversibility in childhood asthma are detectable only in atopic individuals. *Pediatr Pulmonol* 2003 May;35(5):358-63.
591. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Szymanski W, Skiepmo R. Effect of ciclesonide and fluticasone on exhaled nitric oxide in patients with mild allergic asthma. *Respir Med* 2006 Sep;100(9):1651-6.
592. Leung TF, Liu EK, Tang NL, Ko FW, Li CY, Lam CW, et al. Nitric oxide synthase polymorphisms and asthma phenotypes in Chinese children. *Clin Exp Allergy* 2005 Oct;35(10):1288-94.
593. Silkoff PE, Erzurum SC, Lundberg JO, George SC, Marczin N, Hunt JF, et al. ATS workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. *Proc Am Thorac Soc* 2006 Apr;3(2):131-45.
594. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006 Sep;61(9):817-27.
595. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Aug 1;176(3):231-7.
596. Aerocrine Scientific Backgrounder. Guidelines for Exhaled Nitric Oxide Determination In: [www.aerocrine.com.us](http://www.aerocrine.com.us), editor. 2007.
597. National Heart L, and Blood Institute (NHLBI) The Expert Panel Report 3 (EPR-3) Full Report 2007: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma In: (U.S.) NAEaPPfNIoH, editor. 2007.
598. Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy RJ, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax* Mar;65(3):258-62.
599. Majid H, Kao C. Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* Jan;16(1):42-7.
600. Deykin A, Halpern O, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Mar;157(3 Pt 1):769-75.
601. Kotaru C, Coreno A, Skowronski M, Ciufo R, McFadden ER, Jr. Exhaled nitric oxide and thermally induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Feb;163(2):383-8.
602. Verges S, Devouassoux G, Flore P, Rossini E, Fior-Gozlan M, Levy P, et al. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and airflow limitation in endurance athletes. *Chest* 2005;127(6):1935-41.
603. Rouhos A, Ekroos H, Karjalainen J, Sarna S, Sovijarvi ARA. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in young male conscripts: association only in atopics. *Allergy* 2005 Dec;60(12):1493-8.

604. Valero A, Serrano C, Valera JL, Barbera A, Torrego A, Mullol J, et al. Nasal and bronchial response to exercise in patients with asthma and rhinitis: the role of nitric oxide. *Allergy*2005 Sep;60(9):1126-31.
605. Nishio K, Odajima H, Motomura C, Nakao F, Nishima S. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchospasm assessed by FEV1, FEF25-75% in childhood asthma. *Journal of Asthma*2007;44(6):475-8.
606. Ramser M, Hammer J, Amacher A, Trachsel D. The value of exhaled nitric oxide in predicting bronchial hyperresponsiveness in children. *Journal of Asthma*2008 Apr;45(3):191-5.
607. SEPAR. Manual de procedimientos. . Permanyer ed. Torácica SEdNyC, editor2004.
608. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*2005 Jul;26(1):153-61.
609. ISAK. Estándares internacionales para la valoración antropométrica. Betty M. Perez ed. ISAK, editor2001.
610. Rodriquez Romo G. Hábitos deportivos de la población de la Comunidad de Madrid 2005. Dirección General de Deportes. Consejería de Cultura y Deportes. Comunidad de Madrid ed. Madrid2005.
611. Butcher JD. Exercise-induced asthma in the competitive cold weather athlete. *Curr Sports Med Rep*2006 Dec;5(6):284-8.
612. Gaig P. Prevalencia de alergia en la población adulta española. *Alergol Inmunol Clin*2004(19):68-74.
613. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
614. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*2004 Nov;24(5):758-64.
615. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Lieblich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Int Arch Allergy Immunol*1995 Feb;106(2):149-56.
616. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Waterhouse L, Matthews S. Rhinitis in 10-year-old children and early life risk factors for its development. *Acta Paediatr*2002;91(12):1334-8.
617. Baraldi E, Azzolin NM, Cracco A, Zacchello F. Reference values of exhaled nitric oxide for healthy children 6-15 years old. *Pediatr Pulmonol*1999 Jan;27(1):54-8.
618. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*2004 Dec;59(12):1301-7.
619. Kaynar H, Akgun M, Saglam L, Meral M, Gorguner M, Mirici A. The prevalence of exercise-induced bronchoconstriction among symptomatic sportsmen. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*2004;22(4):191-6.
620. Garcia de la Rubia S, Pajaron Fernandez MJ, Martinez Gonzalez-Moro I, Sanchez-Solis de Querol M, Perez Flores D, Pajaron de Ahumada M. [The behavior of FEV1 and PEFr in the free running test for the detection of exercise-induced asthma in childhood]. *An Esp Pediatr*1998 Sep;49(3):237-40.
621. GINA. Global Initiative for sthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. In: GINA, editor. Global Initiative for Asthma2009.

622. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*2004 May;59(5):469-78.
623. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* Feb;65(2):152-67.
624. Chittleborough CR, Taylor AW, Dal Grande E, Gill TK, Grant JF, Adams RJ, et al. Gender differences in asthma prevalence: Variations with socioeconomic disadvantage. *Respirology*2010 Jan;15(1):107-14.
625. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Possible mechanism of bronchoprotection by SIN-1 in anaesthetized guinea pigs: roles of nitric oxide and peroxynitrite. *Clin Exp Allergy*2000 Mar;30(3):445-50.
626. Shin HW, Rose-Gotttron CM, Cooper DM, Hill M, George SC. Impact of high-intensity exercise on nitric oxide exchange in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*2003 Jun;35(6):995-1003.
627. De Gouw HW, Marshall-Partridge SJ, Van Der Veen H, Van Den Aardweg JG, Hiemstra PS, Sterk PJ. Role of nitric oxide in the airway response to exercise in healthy and asthmatic subjects. *J Appl Physiol*2001 Feb;90(2):586-92.
628. Gilbert IA, Fouke JM, McFadden ER, Jr. Heat and water flux in the intrathoracic airways and exercise-induced asthma. *J Appl Physiol*1987 Oct;63(4):1681-91.
629. Yoshihara S, Nadel JA, Figini M, Emanuelli C, Pradelles P, Geppetti P. Endogenous nitric oxide inhibits bronchoconstriction induced by cold-air inhalation in guinea pigs: role of kinins. *Am J Respir Crit Care Med*1998 Feb;157(2):547-52.
630. Hunt JF, Fang K, Malik R, Snyder A, Malhotra N, Platts-Mills TA, et al. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med*2000 Mar;161(3 Pt 1):694-9.
631. Langley SJ, Goldthorpe S, Custovic A, Woodcock A. Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*2003 Oct;91(4):398-404.
632. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*2005 May 26;352(21):2163-73.



## **X. ANEXOS**



**ANEXO I: Planilla seguimiento actividades del protocolo en cada niño.**

ACTIVIDADES EN CADA PARTICIPANTE	ESTADO
Entrega carta a padres	
Recepción negativa carta padres	
Entrega Cuestionario “Prevalencia AIE Jóvenes Deportistas”	
Recepción Cuestionario “Prevalencia AIE....”	
Asignación N° HHCC FENO y Espirometría. Explicación	
Cuestionario Factores modificadores FENO y Espirometría	
Medición FENO basal (triple medición)	
Espirometría basal (triple realización). Impresión cada una.	
Colocación del Polar. Comprobación archivo. Anotar pulso.	
Explicación test carrera libre. Intensidad elevada sin abandono	
Realización test carrera libre (6-8 min.). Inicio registro polar	
Anotación pulso final esfuerzo. Grabar archivo polar.	
Medición FENO recuperación 1 (minuto 0-1 recuperación)	
Espirometría recuperación 1 (minutos 1-2 recuperación)	
Medición FENO recuperación 2 (minuto 4-5 recuperación)	
Espirometría recuperación 2 (minutos 5-6 recuperación)	
Medición FENO recuperación 3 (minuto 9-10 recuperación)	
Espirometría recuperación 3 (minutos 10-11 recuperación)	
Medición FENO recuperación 4 (minuto 14-15 recuperación)	
Espirometría recuperación 4 (minutos 15-16 recuperación)	





**ANEXO II: Carta Informativa/Presentación/Autorización padres.**

Estimados padres:

Se está llevando a cabo un importante Estudio sobre “Prevalencia de Asma y Asma Inducido por Ejercicio en Jóvenes”, promovido por la Escuela de Medicina de la Educación Física y el Deporte de la Universidad Complutense de Madrid. La investigación se realiza en colaboración con diferentes Instituciones, y como ejemplo, el estudio piloto fue realizado, en verano del 2007, con niños de las Escuelas Deportivas del Atlético de Madrid.

El objeto de la presente carta, es pedirles su colaboración/participación y la de su hijo en el mencionado estudio, el cual cuenta con la aprobación de la Dirección de la Escuela de Medicina de la Educación Física y el Deporte y de los responsables médicos y deportivos de la Unidad de Prescripción de Ejercicio en Patologías Médicas de dicha Institución.

Es importante recordarle que cuanto mayor sea la participación, mejores serán las conclusiones y más ayudarán al futuro establecimiento de medidas preventivas de salud para todos los jóvenes.

La colaboración consistirá, en primer lugar, en rellenar un breve cuestionario, que recibirán a través de su hijo. Los cuestionarios serán confidenciales y sólo se utilizarán con fines de investigación sanitaria.

Posteriormente, en el colegio, a cada niño, se le hará una prueba respiratoria (el niño debe soplar a través de una boquilla en dos aparatos diferentes), seguidamente realizará una carrera rápida de 6-8 minutos de duración, y finalmente se le repetirá la misma prueba respiratoria durante los primeros 15 minutos de la recuperación. La prueba respiratoria no representa ningún peligro para el joven. El test de esfuerzo no supone más que cualquier ejercicio que realizan habitualmente los jóvenes de su edad en la vida diaria o en el ejercicio físico o deporte que practican.

***Si está de acuerdo con que su hijo participe en el estudio, no tiene que hacer nada.*** Si por el contrario, desea que no participe, remita al Colegio, esta misma carta rellenando y firmando la parte final de la misma.

Agradeciéndole de antemano su colaboración, reciban un cordial saludo

Fdo: Dr. Fco. Javier López-Silvarrey  
Responsable del Estudio  
Escuela de Medicina de la Educación Física y el Deporte

-----  
D./Dña.....padre/madre/tutor  
de .....**NO AUTORIZO** a  
que mi hijo participe en el estudio sobre asma inducido por ejercicio al que se refiere esta carta.

Fdo .....  
D.N.I. ....

**NOTA.-      *ESTA SOLAPA SOLO TENDRA QUE REMITIRLA EN EL CASO QUE DESEE QUE SU HIJA/O NO PARTICIPE EN EL ESTUDIO***



### **ANEXO III: Cuestionario inicial demográfico y clínico.**

## **ESTUDIO SOBRE PREVALENCIA DE ASMA y ASMA INDUCIDO POR EJERCICIO EN JÓVENES**

Estimado joven/padre/madre o tutor/a:

El objetivo principal de este estudio es mejorar la detección del “Asma” y “Asma Inducido por el Ejercicio” entre los jóvenes de tu edad, para aplicar correctamente las medidas preventivas y terapéuticas que reduzcan y anulen los efectos negativos que tiene sobre la salud y la práctica de ejercicio y deporte.

### **INFORMACIÓN PREVIA SOBRE ASMA Y EJERCICIO:**

El “Asma” es una afectación de las vías respiratorias que en determinados sujetos les hace reaccionar exageradamente ante estímulos, entre los que puede encontrarse el ejercicio (“Asma inducida por ejercicio”). En ellos aparece un fenómeno inflamatorio que cierra las vías aéreas y provoca dificultad en la entrada y salida de aire causando síntomas y dificultad para la práctica de ejercicio físico y deporte.

El asma inducido por ejercicio es un problema frecuente. Aunque suele conocerse en un 10-20% de los olímpicos puede llegar a afectar hasta el 50% (uno de cada dos) deportistas en algunos colectivos de riesgo POR TANTO ES UN PROBLEMA FRECUENTE.

Un asmático conocido (diagnosticado) y bien tratado puede llevar una vida normal y practicar ejercicio físico y deporte sin dificultad. Tanto es así que, en el equipo olímpico americano los asmáticos inducidos por ejercicio obtuvieron tantas medallas como los deportista no asmáticos.

Por desgracia muchos de los deportistas que tienen asma y asma inducido por ejercicio no conocen su problema. Por eso debemos realizar un esfuerzo en mejorar los medios de detección y diagnóstico de este problema para así conseguir su manejo adecuado dando las mismas oportunidades a asmáticos y no asmáticos.

Por todo ello te AGRADECEMOS de antemano tu colaboración en la cumplimentación de este cuestionario, el cuál solo se utilizará con fines científicos, estando sujeto al principio de la confidencialidad.

Una vez procesados los datos, se le comunicará el resultado del mismo, indicándole si su cuestionario es sospechoso de Asma Inducido por Ejercicio. Así podrá confirmarlo y tratarlo adecuadamente.

## **INFORMACIÓN SOBRE EL CUESTIONARIO**

En primer lugar, no se asuste por el aparente gran tamaño del cuestionario, rellenarlo le llevará tan sólo unos minutos.

Es importante que sepa que cuanto más se completen las respuestas del cuestionario, mejores serán las conclusiones y más ayudarán al futuro establecimiento de medidas de salud.

Todas las preguntas que se hacen se refieren exclusivamente al niño que lleva el cuestionario a su casa.

La mayoría de las preguntas se contesta eligiendo entre varias respuestas. Elija la más conveniente y márkela claramente con un aspa:

Respuesta deseada: ☒

Respuesta no deseada: ☐

Si desea rectificar una respuesta tache sobre la respuesta incorrecta y marque nuevamente la respuesta correcta con un aspa rodeándola además con un círculo:



Algunas preguntas se responden con cifras o letras. Hágalas en mayúsculas y claramente legibles.

Si no desea responder a alguna pregunta, déjela en blanco y pase a la siguiente.

Una vez haya contestado, hágalo llegar al colegio, con la mayor brevedad posible, y siempre antes del día en que su hijo va a ser sometido a las pruebas de valoración. Puede utilizar el mismo sobre en el que lo ha recibido.

*Esta encuesta es confidencial y será utilizada exclusivamente con fines de investigación sanitaria.*

**NOMBRE DEL NIÑO:****FECHA DE HOY****DIA**

--	--

**MES**

<b><u>Ene</u></b>	<b><u>Feb</u></b>	<b><u>Mar</u></b>	<b><u>Abr</u></b>	<b><u>May</u></b>	<b><u>Jun</u></b>	<b><u>Jul</u></b>	<b><u>Ago</u></b>	<b><u>Sep</u></b>	<b><u>Oct</u></b>	<b><u>Nov</u></b>	<b><u>Dic</u></b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**AÑO**

--	--	--	--

**TU FECHA DE NACIMIENTO****DIA**

--	--

**MES**

<b><u>Ene</u></b>	<b><u>Feb</u></b>	<b><u>Mar</u></b>	<b><u>Abr</u></b>	<b><u>May</u></b>	<b><u>Jun</u></b>	<b><u>Jul</u></b>	<b><u>Ago</u></b>	<b><u>Sep</u></b>	<b><u>Oct</u></b>	<b><u>Nov</u></b>	<b><u>Dic</u></b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**AÑO**

--	--	--	--

**SEXO****VARÓN****①****TU****10****11****12****13****14****15****16****17****18****MUJER****②****EDAD****□****□****□****□****□****□****□****□****□****Blanca**☐**Gitana**☐**Norteafricana**☐**Subsahariana**☐**Asiática**☐**Otras**☐

**DATOS GENERALES:****DIRECCIÓN:**.....**POBLACIÓN:**.....**PROVINCIA:**.....**DISTRITO POSTAL:**.....**CORREO****ELECTRÓNICO:**.....**TELÉFONO:**.....**DATOS DEPORTIVOS:** Marca lo que corresponda con tu entrenamiento habitual**DEPORTE:**.....**POSICIÓN EQUIPO:**.....**AÑOS DE ENTRENAMIENTO REGULAR:**.....**MÁXIMA CATEGORÍA:**.....**VOLUMEN ENTRENAMIENTO:****DÍAS/SEMANA:** 1 2 3 4 5 6 7**HORAS/SEMANA:** <5 5-10 10-15 15-20 20-25 >20**OTRAS FORMAS DE EXPRESARLO:**.....**MESES DE MÁXIMA INTENSIDAD ENTRENAMIENTO:**

Enero Febrero Marzo Abril Mayo Junio Julio Agosto Septiembre Octubre Noviembre Diciembre

**AMBIENTE ENTRENAMIENTO:** señala SÓLO si se dan en tus entrenamientos/competición las circunstancias que aparecen☐ **AIRE LIBRE**☐ Zona alta polución☐ Zona mucha vegetación/polen☐ **INSTALACIÓN CUBIERTA:**☐ Pabellón parquet☐ Pabellón cemento☐ Pabellón sintético☐ Pabellón con polvo☐ **AMBIENTE MUY SECO**☐ **AMBIENTE MUY FRÍO**

**FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO:** Marcar si tiene o ha tenido alguna:

<input type="checkbox"/> ASMA	<input type="checkbox"/> ALERGIA	<input type="checkbox"/> ATOPIA/HIPERSENSIBLE/REACTIVO
<input type="checkbox"/> VEGETACIONES ADENOIDES	<input type="checkbox"/> POLIPOS NASALES	
<input type="checkbox"/> DESVIACIÓN SEPTUM	<input type="checkbox"/> RINITIS REPETICIÓN	
<input type="checkbox"/> CATARROS REPETICIÓN		

**CUESTIONES RELACIONADAS CON ASMA:**1.1 ¿Alguna vez has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?

Si ☐

No ☐

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 1.6

1.2 ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR, SALTA A LA PREGUNTA 1.6

1.3 ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos doce meses?

Ninguno ☐

1 a 3 ☐

4 a 12 ☐

Más de 12 ☐

1.4 ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos doce meses?

Nunca me he despertado con pitos ☐

Menos de una noche por semana ☐

Una o más noches por semana ☐

1.5 Los silbidos o pitos en el pecho, ¿Han sido tan importantes como para que cada dos palabras seguidas hayas tenido que parar para respirar, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

1.6 ¿Alguna vez has tenido asma?

Si ☐

No ☐



1.7 ¿Has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

1.8 ¿Has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

Solo si contestó afirmativamente a la pregunta 1.6

**¿Cómo se hizo el diagnóstico de su asma?:**

<input type="checkbox"/> CLINICAMENTE	
<input type="checkbox"/> ESPIROMETRÍA SIMPLE	<input type="checkbox"/> ESPIROMETRÍA POST-BD
<input type="checkbox"/> VARIABILIDAD PEF	<input type="checkbox"/> PROVOCACIÓN EJERCICIO
<input type="checkbox"/> PROVOCACIÓN FARMACOS	<input type="checkbox"/> OTRO MÉTODO: .....
<input type="checkbox"/> OTRAS PROVOCACIONES	<input type="checkbox"/> NO SABE

OTRAS CUESTIONES RELACIONADAS CON ASMA:	SI	NO
¿Has tenido <u>en alguna ocasión</u> opresión en el tórax o dificultad respiratoria fuera del ejercicio?		
¿Cuántos ataques de dificultad respiratoria u opresión en el tórax fuera del ejercicio ha tenido en los <u>últimos 12 meses</u> ?: Ninguno      1-3      4-12      >12		
¿Has tenido que faltar al colegio, trabajo o práctica deportiva por la opresión torácica, tos, dificultad respiratoria?		

OTRAS CUESTIONES RELACIONADAS CON ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO	SI	NO
¿Te ha causado el ejercicio, <u>en alguna ocasión</u> , opresión torácica, tos, disnea o acortamiento de la respiración?		
¿Has tenido en <u>alguna ocasión</u> síntomas (tos, pitos, opresión torácica, falta de aires) o problemas respiratorios que dificulten el deporte?		

**CUESTIONES RELACIONADAS CON ALERGIA:**

Todas estas preguntas están referidas a problemas que te ocurren cuando NO ESTÁS resfriado o con gripe

2.1. ¿Has tenido alguna vez estornudos, te ha goteado o se te ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe?

Si ☐

No ☐

---

SI HAS CONTESTADO "NO", POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA 2.6

---

2.2. ¿Has tenido problemas de estornudos, te ha goteado o se te ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

---

SI HAS CONTESTADO "NO" POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA 2.6

---

2.3. ¿Has tenido estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

2.4. ¿En cuáles de los últimos doce meses has tenido en tu nariz estos problemas?  
(Por favor marca los meses que correspondan.)

Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.5. ¿Cuántas veces los problemas de nariz te han impedido hacer tus actividades diarias, en los últimos doce meses?

Nunca ☐

Pocas veces ☐

Bastantes veces ☐

Muchas veces ☐

---

2.6. ¿Has tenido alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno o rinitis?

Si ☐

No ☐

<b>OTRAS CUESTIONES RELACIONADAS CON ALERGIA:</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
¿Has tenido en <u>alguna ocasión</u> cualquier tipo de alergia (ocular, nasal, bronquial, cutánea)?		
¿Has tenido en <u>los últimos 12 meses</u> cualquier tipo de alergia (ocular, nasal, bronquial, cutánea)?		
¿Has tenido problemas de picor o lagrimeo ocular en los <u>últimos 12 meses</u> ?		

### **CUESTIONES RELACIONADAS CON ECZEMA, DERMATITIS ATÓPICA:**

3.1. ¿Has tenido alguna vez manchas rojas en la piel que pican, y que aparecen y desaparecen, por lo menos durante seis meses?

Si ☐

No ☐

**SI HAS CONTESTADO "NO", POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA 3.6**

3.2. ¿Has tenido alguna vez estas manchas rojas que pican, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

**SI HAS CONTESTADO "NO", POR FAVOR PASA LA PREGUNTA 3.6**

3.3. Estas manchas rojas que pican, ¿te han salido alguna vez en alguno de estos lugares:

Pliegues de los codos, detrás de las rodillas, empeine del pié, bajo las nalgas, alrededor del cuello, ojos u orejas?

Si ☐

No ☐

3.4. ¿Alguna vez estas manchas han desaparecido completamente, en los últimos doce meses?

Si ☐

No ☐

3.5. ¿Cuántas veces has tenido que levantarte por la noche porque esas manchas rojas te picaban, en los últimos doce meses?

Nunca en los últimos 12 meses ☐

Menos de una noche por semana ☐

Una o más noches por semana ☐

3.6. ¿Has tenido alguna vez eczema o dermatitis atópica?

Si ☐

No ☐

CUESTIONES SOBRE MEDICACIÓN	SI	NO
¿Has tomado <u>en alguna ocasión</u> medicinas para la alergia?		
¿Has tomado <u>en los últimos 12 meses</u> medicinas para la alergia?		
¿Es usted alérgico a alguna medicina (aspirina, penicilina, sulfamida, etc.)? ¿Cuál?:		
¿Es usted alérgico a la mordedura/picadura de algún insecto? ¿Cuál?		
¿Toma alguna medicación, suplemento, vitaminas, hierbas?		
¿Cuáles?:		
¿Le han prescrito alguna vez medicación de forma permanente o semipermanente (esteroides, antiinflamatorios, antibióticos, etc.)		
¿Cuáles?:		

**CUESTIONES DEMOGRÁFICAS:**4.1 ¿Cuánto pesas? **kilogramos**


4.2 ¿Cuánto mides? centímetros

4.3 Durante los últimos 12 meses, con qué frecuencia has comido o bebido lo siguiente (no marques ninguna respuesta si no conoces que comida se trata)

	Nunca u ocasional	1 ó 2 veces semana	≥ 3 veces semana
Carne (p.ej. ternera, cordero, pollo, cerdo, conejo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescado y marisco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verduras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Legumbres (guisantes, garbanzos, lentejas, alubias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cereales (incluyendo pan)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arroz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mantequilla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Margarina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutos secos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patatas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huevos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comida rápida/hamburguesas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yogur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.4 ¿Cuántas veces por semana haces un ejercicio lo suficientemente vigoroso como para que tu respiración se acelere o jadees?

Nunca u ocasionalmente ☐

Una o dos veces por semana ☐

Tres o más veces por semana ☐

4.5 Durante una semana normal, ¿Cuántas horas al día (24 horas) dedicas a ver televisión?

Menos de una hora ☐

1 hora o más, pero menos de 3 horas ☐

3 horas o más, pero menos de 5 horas ☐

5 horas o más ☐

4.6 En tu casa, ¿qué tipo de combustible se usa para cocinar?

Electricidad ☐ Hoguera ☐

Gas ☐ Otros ☐

4.7 En tu casa, ¿qué tipo de combustible se usa para la calefacción?

Electricidad ☐

Gas, queroseno, parafina ☐

Madera, carbón, gasóleo ☐

Otros (por favor, especificar)

4.8 En los últimos 12 meses, con que frecuencia has tomado paracetamol (p.ej. Termalgin, Apiretal, Gelocatil, Febrectal, Eferalgan, etc.)

Nunca ☐

Al menos una vez al año ☐

Al menos una vez al mes ☐

4.9 ¿Cuántos hermanos y hermanas mayores tienes?

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

4.10 ¿Cuántos hermanos y hermanas menores tienes?

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

4.11 ¿Naciste en España?

Si ☐

No ☐

4.12 ¿Cuántos años llevas viviendo en España?

- 4.13 ¿Qué tipo de educación recibió tu madre?
- |                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| Sin estudios           | <input type="checkbox"/> |
| Educación primaria     | <input type="checkbox"/> |
| Bachiller o secundaria | <input type="checkbox"/> |
| Universidad            | <input type="checkbox"/> |
- 4.14 ¿Con qué frecuencia pasan camiones por la calle donde vives, durante los días laborables?
- |                               |                          |
|-------------------------------|--------------------------|
| Nunca                         | <input type="checkbox"/> |
| Raras veces                   | <input type="checkbox"/> |
| Frecuentemente durante el día | <input type="checkbox"/> |
| Casi todo el día y la noche   | <input type="checkbox"/> |
- 4.15 ¿Tuviste un gato dentro de tu casa durante el primer año de tu vida?
- |    |                          |
|----|--------------------------|
| Si | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |
- 4.16 En los últimos 12 meses, ¿has tenido un gato dentro de tu casa?
- |    |                          |
|----|--------------------------|
| Si | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |
- 4.17 Has dejado de tener un gato porque te provocaba algún tipo de alergia?
- |    |                          |
|----|--------------------------|
| Si | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |
- 4.18 ¿Tuviste un perro dentro de tu casa durante el primer año de tu vida?
- |    |                          |
|----|--------------------------|
| Si | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |
- 4.19 En los últimos 12 meses, ¿has tenido un perro dentro de tu casa?
- |    |                          |
|----|--------------------------|
| Si | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |
- 4.20 ¿Has dejado de tener un perro porque te provocaba algún tipo de alergia?
- |    |                          |
|----|--------------------------|
| Si | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |
- 4.21 Tu madre (o tutora) ¿fuma cigarrillos?
- |    |                          |
|----|--------------------------|
| Si | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |
- 4.22 Tu padre (o tutor) ¿fuma cigarrillos?
- |    |                          |
|----|--------------------------|
| Si | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

4.23 ¿Cuántos de los que viven en tu casa fuman cigarrillos?

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

5.1 ¿Has recibido tratamiento con medicamentos broncodilatadores (para abrir tus bronquios, respirar mejor) en nebulizaciones o inhaladores (puffs) en más de una ocasión? Por ejemplo: Salbutamol, Ventolin, Ventilastín, Butoasma, Berodual, Berotec, Terbasmin, Terbutalina, Combivent

SI ☐ NO ☐ NO SE ☐

5.2 En los últimos 12 meses. ¿Has recibido tratamiento con corticoides inhalados durante más de 6 semanas? (Por ejemplo: Flixotide, Flusonal, Inalacor, Pulmicort, Pulmictán, Novopulm, Symbicort, Seretide, Plusvent, Beclometasona, Budesonida, Fluticasona, etc.)

SI ☐ NO ☐ NO SE ☐

5.3 En los últimos 12 meses. ¿Has recibido tratamiento con medicamentos antileucotrienos orales? (Por ejemplo: Singulair,)

SI ☐ NO ☐ NO SE ☐

5.4 ¿Tienes familiares directos con asma?

SI ☐ **indica quien o quienes:** mamá ☐ papá ☐ hermanos ☐  
NO ☐  
NO SE ☐

5.5 ¿Tienes familiares directos con alergia nasal (rinitis alérgica, fiebre de heno)?

SI ☐ **indica quien o quienes:** mamá ☐ papá ☐ hermanos ☐  
NO ☐  
NO SE ☐

5.6 ¿Tienes familiares directos con alergia en la piel (dermatitis alérgica)?

SI ☐ **indica quien o quienes:** mamá ☐ papá ☐ hermanos ☐  
NO ☐  
NO SE ☐

5.7 ¿Tienes o has tenido alguna vez alergia a algún alimento?

SI ☐ ..... indica cual o cuales:.....  
NO ☐  
NO SE ☐

5.8 ¿Eres alérgico a ciertas cosas que se respiran? (polvo, polen, pelo de animales; ácaros, gramíneas, epitelios, hongos ...)

SI ☐ NO ☐ NO SE ☐ Indica cual a cuales:.....

5.9 ¿En los últimos 12 meses, has tenido de forma permanente o muy frecuentemente, dificultad para respirar por la nariz (taponamiento nasal)?

SI ☐ NO ☐

5.10 En los últimos 12 meses. ¿Has tenido alguna vez manchas rojas en la piel, sarpullido o urticaria, dificultad o ruido de paso (entrada o salida) del aire por la garganta o picor generalizado por todo el cuerpo cuando realizas o finalizas un ejercicio físico?

SI ☐ NO ☐

5.11 En los últimos 12 meses. ¿Has tenido que detenerte por dificultad respiratoria u otros síntomas tras correr una distancia aproximada de 1 kilómetro o dos vueltas a la pista de atletismo o campo de fútbol, u otro ejercicio de similar intensidad?

SI ☐ NO ☐

5.12 En los últimos 12 meses. ¿Has tenido algún problema respiratorio al finalizar un ejercicio que se manifieste como tos, pitos, opresión de pecho o fatiga excesiva?

SI ☐ NO ☐

**Muchas gracias por ayudarnos contestando a este cuestionario. Apreciamos su cooperación**





**ANEXO IV: Cuestionario factores modificadores determinación F<sub>E</sub>NO****FACTORES POTENCIALMENTE MODIFICADORES DE LA  
ESPIROMETRÍA Y/O DETERMINACIÓN FE OXIDO NÍTRICO**

Incapacidad intelectual para comprender la prueba		
Dolor torácico incapacitante (muscular, neumotórax, etc.)		
Hemoptisis reciente		
Infecciones transmisibles (TBC, Hepatitis, VIH, etc.)		
Problemas bucodentales que incapaciten el sellado		
Nausea, vómito, tos incoercibles con la maniobra o sin ella		
Tabaco, café, colas en las horas previas		
Medicación en las horas previas		
• $\beta$ -2 Agonistas acción rápida	6 h	
• $\beta$ -2 Agonistas acción prolongada	12 h	
• Anticolinérgicos	6 h	
• Antagonistas o Inhibidores Leucotrienos	24-48 h	
• Corticoides	24-48 h	
• Teofilinas retardadas	36-48 h	
Comida copiosa en las 2-3 horas previas		
Ejercicio en las 4 horas previas		
Comida o bebida en la hora anterior a la prueba		
Ingesta de alcohol en la hora anterior		
Tabaco en la hora anterior a la prueba		
Infección respiratoria alta		
FENO Ambiental elevada		



**ANEXO V: Ejemplo de cronograma citas una jornada de mañana.****CRONOGRAMA ESTUDIO ASMA**

P. STA.MARIA DE LA CABEZA, 115  
28026 MADRID

Curso: 2007/08  
Fecha: 16/05/2008

Curso 2007/2008

**CURSO: 08 1A**

Secundaria 1-Cicl.1º  
AMORIN PEÑA, MARIA DEL CARMEN

Matrícula	NOMBRE:	Dia	Hora
8398		19/05/2008	9:00
8399		19/05/2008	9:00
8403		19/05/2008	9:45
8404		19/05/2008	9:45
8405		19/05/2008	10:30
8876		19/05/2008	10:30
4626		19/05/2008	11:15
10087		19/05/2008	11:15
8406		19/05/2008	12:00
8842		19/05/2008	12:00